

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 4 octobre 2019)

Année : 2024

présentée et soutenue publiquement, en visioconférence,
le 7 octobre 2024 depuis le CHU de MONTRÉAL
par Madame DUBUC Louise

De la prescription à l'administration
des nutriments parentéraux pédiatriques standardisés :
Etat des lieux national des pratiques et modalités
de mise en place au CHU de Bordeaux

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Antoine Dupuis, Professeur des universités,
praticien hospitalier

Membres : Monsieur le Docteur Guillaume Bouguéon, Maître de conférence
des universités, praticien hospitalier
Monsieur le Docteur Olivier Tandonnet, praticien hospitalier
Monsieur le Docteur Arnaud Venet, praticien hospitalier

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Vincent Servant, praticien hospitalier

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLIVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémie, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie – **assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénéréologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique

- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)

- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARRILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAEKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

A mon président du jury de thèse, monsieur le Professeur Antoine Dupuis, je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de présider ce jury de soutenance de thèse.

A mon directeur de thèse, monsieur le Dr. Vincent Servant, merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Votre disponibilité, malgré les contraintes horaires et géographiques et vos précieux conseils ont rendu ce travail possible.

A monsieur le Dr. Arnaud Venet, à monsieur le Dr. Guillaume Bouguéon et à monsieur le Dr. Olivier Tandonnet, je vous remercie sincèrement d'accepter de participer à ce jury de thèse.

A maman, merci de toujours croire en moi et de me soutenir inlassablement. Tu es ma plus grande fan. Ton énergie solaire, ton amour inconditionnel et ta joie de vivre, ont fait celle que je suis devenue aujourd'hui.

PS : tu auras droit à une nouvelle interrogation surprise sur le titre de ma thèse !

A papa, merci de m'avoir donné goût à la culture musicale et cinématographique. Ces thèmes culturels ne sont pas abordés dans cette thèse mais ils n'en demeurent pas moins essentiels pour vivre *a wonderful life* !

A Kiki, merci de t'être intéressé à ce travail et d'en avoir débattu avec moi, même si ce n'est pas un sujet de recherche et que ce n'est pas une thèse de sciences !

A Boubou, merci de ton aide et de ton soutien indéfectible tout au long de ce cursus ! Merci pour toutes ces fois où tu m'as rassurée dans les moments de stress. Et merci pour tes nombreux sauvetages informatiques, notamment tes mises en page...

A ma famille, merci à tous d'être toujours là pour moi. Merci pour tous ces repas du dimanche, ces barbecues et ces cousinades. Grâce à vous, je sais que je ne suis jamais seule.

A mes amis, merci pour tous ces bons moments que l'on partage, ces soirées dansantes à la Calle Ocho et toutes ces soirées "pas-tard" de milieu de semaine pendant lesquelles on se délecte d'un bon apéro ou d'un plat maison et que l'on refait le monde (même si ces soirées finissent souvent, évidemment, plus tard que prévu).

A mes co-internes de l'URC de Haut-Lévêque, merci d'avoir su rendre ce semestre très drôle et ma foi fort sympathique malgré la charge de travail présente.

A mes co-internes de l'URC de Pellegrin, Soeur Marchand et Père Gatignol, merci pour ce semestre rempli de fous rires et de pauses "Relais H".

A tous mes co-internes, merci pour tous ces bons moments passés ensemble ! Puissent-ils être encore nombreux.

Table des matières

Glossaire.....	9
Table des illustrations.....	11
Table des tableaux.....	13
Table des annexes.....	14
Introduction.....	15
Partie I - Pourquoi produire des MNP ? quel est l'intérêt des différents types de mélanges existants ?.....	17
1. Présentation des éléments physio-pathologiques de la prématurité.....	17
2. Apports nutritionnels présents dans un MNP.....	17
2.1 Macronutriments contenus dans un MNP.....	18
2.1.1 Pourquoi et en quelle quantité faut-il ajouter des protéines ?.....	18
2.1.2 Pourquoi et en quelle quantité faut-il ajouter des glucides ?.....	18
2.1.3 Pourquoi et en quelle quantité faut-il ajouter des lipides ?.....	19
2.2 Micronutriments contenus dans un MNP.....	19
2.3 Quel apport calorique faut-il prescrire ?.....	23
3. Présentation des différents mélanges de nutrition parentérale.....	24
3.1 Intérêt des mélanges industriels.....	24
3.2 Intérêt des mélanges standards.....	25
3.3 Intérêt des mélanges individualisés.....	26
3.4 Balance bénéfices/risques des 3 différents types de NP.....	27
4. Présentation de la stratégie de choix du type de nutrition parentérale fondées sur les recommandations.....	28
5. Mélanges de nutrition parentérale : tous les risques associés à leur disposition.....	30
6. Mise en place de MNP standardisé : quelle évaluation des risques a priori ? comment les maîtriser ?.....	32
Partie II – Etat des lieux du circuit de production actuellement en place au CHU de Bordeaux.33	
1. Etat des lieux actuel au CHU de Bordeaux.....	33
1.1 Organisation de la zone de production et contrôles environnementaux.....	33
1.2 Modalités de production et de mise à disposition des NPI.....	34
1.3 Alternative aux poches de NPI en dehors des heures ouvrables.....	35
1.4 Possibilité de produire des mélanges standards ?.....	35
2. Objectif de l'état des lieux national de la mise en place des formules standards dans les centres hospitaliers.....	36
Partie III - quel circuit de NPS mettre en place au CHU de Bordeaux ? Propositions d'étapes fondées sur les référentiels et les réponses obtenues suite à l'état des lieux national.....	37
1. Pré requis, exigences à l'instauration de ce nouveau circuit de production.....	37
2. Propositions d'étapes du nouveau circuit de production des NPS.....	37
2.1 Choix de la composition des différentes formules standards.....	37
a. Questionnaire.....	37
b. Référentiels.....	37
c. Propositions.....	38
2.2 Étape de production.....	39
2.2.1 Quelles solutions commerciales utilisées pour apporter sodium et phosphore ?.....	39

a. Questionnaire.....	39
b. Référentiels.....	41
c. Propositions.....	41
2.2.2 Configuration du montage des NPS.....	41
a. Questionnaire.....	41
b. Référentiels.....	41
c. Propositions.....	42
2.2.4 Ordre d'introduction des micro et macronutriments.....	42
a. Questionnaire.....	42
b. Référentiels.....	42
c. Propositions.....	42
2.2.5 Mode de fabrication.....	42
a. Questionnaire.....	42
b. Référentiels.....	43
c. Propositions.....	43
2.2.6 Date limite d'utilisation (DLU).....	43
a. Questionnaire.....	43
b. Référentiels.....	44
c. Propositions.....	44
2.2.7 Conditionnement.....	44
a. Questionnaire.....	44
b. Référentiels.....	44
c. Propositions.....	44
2.2.8 Étiquetage.....	45
a. Questionnaire.....	45
b. Référentiels.....	45
c. Propositions.....	45
2.3 Dossier de lot.....	46
a. Questionnaire.....	46
b. Référentiels.....	46
c. Propositions.....	46
2.4 Contrôles.....	46
2.4.1 Contrôles physico-chimiques.....	46
a. Questionnaire.....	46
b. Référentiels.....	48
c. Propositions.....	48
2.4.2 Contrôle microbiologique.....	49
a. Questionnaire.....	49
b. Référentiels.....	49
c. Propositions.....	50
2.5 Stockage.....	51
2.5.1 Quarantaine.....	51
a. Questionnaire.....	51
b. Référentiels.....	51

c. Propositions.....	51
2.5.2 Modalités de stockage avant libération.....	52
a. Questionnaire.....	52
b. Référentiels.....	52
c. Propositions.....	52
2.5.3 Modalités de stockage après libération.....	53
a. Questionnaire.....	53
b. Référentiels.....	53
c. Propositions.....	53
2.5.4 Stockage dans les services de soins.....	54
a. Questionnaire.....	54
b. Référentiels.....	54
c. Propositions.....	54
2.6 Dispensation.....	54
2.6.1 Modalités de dispensation.....	54
a. Questionnaire.....	54
b. Référentiels.....	55
c. Propositions.....	55
2.6.2 Modalités de traçabilité de dispensation.....	56
a. Questionnaire.....	56
b. Référentiels.....	56
c. Propositions.....	57
2.7 Acheminement.....	57
2.7.1 Acheminement de l'UPS à la PUI.....	57
a. Questionnaire.....	57
b. Référentiels.....	57
c. Propositions.....	57
2.7.2 Acheminement vers les services de soins.....	58
a. Questionnaire.....	58
b. Référentiels.....	58
c. Propositions.....	58
2.7.3 Réception dans les services de soins.....	59
a. Questionnaire.....	59
b. Référentiels.....	59
c. Propositions.....	59
2.8 Dotation.....	60
2.8.1 Contrôle des dotations dans les services : Qui, quand et comment ?.....	60
a. Questionnaire.....	60
b. Référentiels.....	61
c. Propositions.....	61
2.8.2 Comment et quand renouveler les dotations ?.....	62
a. Questionnaire.....	62
b. Référentiels.....	63
c. Propositions.....	63

2.9 traçabilité de l'administration du MNP standardisé.....	63
a. Questionnaire.....	63
b. Référentiels.....	63
c. Propositions.....	63
2.10 Prescription du MNP standardisé.....	63
a. Questionnaire.....	63
b. Référentiels.....	64
c. Propositions.....	64
2.11 Non conformités du circuit de mise à disposition des NPS.....	64
a. Questionnaire.....	64
b. Référentiels.....	64
c. Propositions.....	64
Partie IV - Analyse de risque basée sur la méthode AMDEC.....	66
1. Objectif et déroulement d'une analyse de risque selon la méthode AMDEC.....	66
1.1 Définition et objectif de la méthode AMDEC.....	66
1.2 Quelle doit être la composition du groupe de travail ?.....	66
1.3 Comment planifier les réunions de groupe et en quoi consistent-elles ?.....	66
1.4 Comment déterminer la criticité d'un dysfonctionnement ?.....	67
2. Analyse de risque du circuit de mise à disposition des NPS au CHU de Bordeaux.....	69
2.1 Construction de la grille AMDEC.....	69
2.1.1 Répartition du circuit en plusieurs phases.....	69
2.1.2 Classification des effets des modes de défaillances.....	70
2.1.3 Classification des causes des modes de défaillances et de leur nature.....	71
2.2 Cotation des risques par détermination de l'indice de criticité.....	71
2.3 Elaboration du plan de minimisation des risques dans l'intention de limiter l'apparition des défaillances.....	71
Discussion.....	74
1.1 Discussion dans le choix de la composition de nos formules standards.....	74
1.2 Etapes du circuit de mise à disposition des NPS à préciser.....	75
1.2.1 Ce qu'il reste à définir concernant l'étape de production.....	75
1.2.2 Ressources humaines, financières et architecturales.....	76
1.2.3 Modalités de stockage et transport.....	77
1.2.4 Contrôles libératoires.....	77
1.3 Analyse des risques à finaliser.....	78
Conclusion.....	79
Annexes.....	80
Bibliographie.....	98
Serment de Galien.....	102
Résumé.....	103

Glossaire

NP	Nutrition Parentérale
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
HAS	Haute Autorité de Santé
CH	Centre Hospitalier
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
MNP	Mélange de Nutrition Parentérale
NPS	Nutrition Parentérale Standard
NPI	Nutrition Parentérale Individualisée
NPP	Nutrition Parentérale Pédiatrique
SA	Semaine d'Aménorrhée
Na ⁺	Sodium
K ⁺	Potassium
Cl ⁻	Chlore
Mg ²⁺	Magnésium
P	Phosphore
Ca ²⁺	Calcium
OE	Oligo-Élément
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ELI	Emulsion Lipidique Intraveineuse
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
URC	Unité de Reconstitution des Cytotoxiques
UPS	Unité de Préparation Stérile
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée
HEPA	Haute Efficacité pour les Particules Aériennes
PSM	Poste de Sécurité Microbiologique
SHA	Solution Hydro-Alcoolique
PPH	Préparateur en Pharmacie Hospitalière
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
PDE	Puéricultrice Diplômée d'Etat
CAN	Critical Aggregation Number
EPPI	Eau Pour Préparation Injectable
DLU	Date Limite d'Utilisation
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
CSP	Code de la Santé Publique

IV	Intraveineux
ICH	International Council for Harmonisation
MPAES	Microwave Plasma Atomic Emission Spectroscopy
FIFO	First In- First Out
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités
F	Fréquence
G	Gravité
ND	Non-détectabilité
IC	Indice de Criticité
RH	Ressources Humaines
CREX	Comité de Retour d'Expérience
ARS	Agence Régionale de la Santé

Table des illustrations

Figure 1 : Choix du type de nutrition parentérale pour le nouveau-né

Figure 2 : Risque septique des différents mélanges de nutrition parentérale et leurs suppléments

Figure 3 : Sources de sodium utilisées dans les différents centres

Figure 4 : Sources de phosphate utilisées dans les différents centres

Figure 5 : Configuration de montage au niveau du semi-automate de production pour produire des NPS vs pour des NPI

Figure 6 : Mode de production des NPS en place dans les centres hospitaliers

Figure 7 : DLU fixées dans les centres producteurs de NPS

Figure 8 : Modèle d'étiquetage recommandé par le projet de formulaire national

Figure 9 : Répartition des différents contrôles physico-chimiques sur les NPS effectués dans les centres hospitaliers

Figure 10 : Proportion de centres hospitaliers effectuant un contrôle analytique systématique pour chaque poche de NPS produite

Figure 11 : Répartition des différentes techniques analytiques employées dans les centres hospitaliers

Figure 12 : Répartition des dosages analytiques par micro et macronutriments effectués dans les centres hospitaliers

Figure 13 : Répartition des techniques de contrôle microbiologique employées dans les centres hospitaliers

Figure 14 : Durée de quarantaine des poches de NPS après production, instaurées dans les centres hospitaliers

Figure 15 : Modalités de stockage des NPS en quarantaine, en attente de validation des contrôles microbiologiques et physico-chimiques dans les centres hospitaliers

Figure 16 : Modalités de stockage des NPS hors quarantaine, après validation des contrôles microbiologiques et physico-chimiques dans les centres hospitaliers

Figure 17 : Modalités de dispensation des NPS dans les centres hospitaliers

Figure 18 : Modalités de dispensation des NPS en dehors des heures ouvrables dans les centres hospitaliers

Figure 19 : Modalités de traçabilité de dispensation dans les centres hospitaliers

Figure 20 : Modalités de traçabilité de la réception des NPS dans les services de soins des centres hospitaliers

Figure 21 : Attribution des contrôles de dotation de NPS dans les centres hospitaliers

Figure 22 : Fréquence des contrôles de dotations de NPS dans les centres hospitaliers

Figure 23 : Modalités de contrôle des dotations de NPS dans les centres hospitaliers

Figure 24 : Modalités de renouvellement des dotations de NPS dans les centres hospitaliers

Figure 25 : Fréquence du renouvellement des dotations de NPS dans les centres hospitaliers

Figure 26 : Proportion des centres hospitaliers ayant rencontrés des non-conformités dans le circuit des NPS

Figure 27 : Diagramme d'Ishikawa - Méthode des 5 M

Figure 28 : Échelle de cotation de la gravité utilisée dans la méthode AMDEC

Figure 29 : Échelle de cotation de la fréquence utilisée dans la méthode AMDEC

Figure 30 : Échelle de cotation de la non-défectabilité utilisée dans la méthode AMDEC

Figure 31 : Attribution des principaux effets des modes de défaillances du circuit de mise à disposition des NPS

Table des tableaux

Tableau I : Apports en acides aminés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 en g/kg/jour

Tableau II : Apports glucidiques recommandés par l'ESPGHAN en 2018 en g/kg/jour

Tableau III : Apports lipidiques recommandés par l'ESPGHAN en 2018 en g/kg/jour

Tableau IV : Apports en sodium recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour

Tableau V : Apports en potassium recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour

Tableau VI : Apports en chlore recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour

Tableau VII : Apports en magnésium recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour

Tableau VIII : Apports en phosphore recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour

Tableau IX : Apports en calcium recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour

Tableau X : Apports en oligo-éléments recommandés par l'ESPGHAN en 2018 en µg/kg/jour

Tableau XI : Apports recommandés en vitamines liposolubles et hydrosolubles par l'ESPGHAN en 2018

Tableau XII : Présentation des formules de nutrition parentérale avec AMM

Tableau XIII : Présentation des formules de nutrition parentérale standardisées

Tableau XIV : Bénéfices/risques des différents types de nutritons parentérales

Tableau XV : Liste des formules standards élaborées au CHU de Bordeaux

Tableau XVI : Bénéfices/risques des ajouts de lactate de sodium et de phosphate monopotassique

Tableau XVII : Avantages et inconvénients des modes de dispensation globale et nominative

Tableau XVIII : Nombre de phases, d'étapes, de sous-étapes et de modes de défaillance répertoriés dans la cartographie des risques

Tableau XIX : Proposition de plans d'action par phase du circuit de mise à disposition des NPS

Table des annexes

1. Schéma du circuit de mise à disposition des NPS au CHU de Bordeaux
2. Questionnaire sur le circuit des NPS
3. Document de contrôle de lot en cours de production
4. Cartographie des risques du circuit des NPS au CHU de Bordeaux

Introduction

La nutrition parentérale (NP) permet d'apporter artificiellement par voie intraveineuse, les besoins nutritionnels nécessaires lorsque les voies orale et entérale ne le permettent pas, ou pas en quantité et en qualité suffisantes (1).

La maternité du CHU de Bordeaux accueille chaque jour de nombreux nouveau-nés dont le degré de prématurité est souvent grand, parfois extrême. Du fait de l'impossibilité de les nourrir suffisamment par voie orale ou par voie entérale, nous sommes donc dans l'obligation de leur administrer les apports nutritifs par voie parentérale. Ces prématurés ont des besoins alimentaires importants et spécifiques qui ne sont pas pleinement satisfaits par l'administration de mélanges de NP industriels. C'est dans ce contexte que la production de NP individualisées, permettant des apports spécifiques à chaque nouveau-né, a été mise en place au CHU.

Cette activité de production de mélanges nutritifs adaptés aux prématurés a en conséquence permis d'améliorer leur prise en charge et favorise leur développement staturo-pondéral.

Cependant, la production de ces NP à la carte n'est pas une activité qui est effectuée en continu. Pour les instaurations de traitement en dehors des heures ouvrables de la pharmacie, l'administration de mélanges industriels devient requise. De plus, la préparation de mélanges à la carte est une activité complexe et à risque, tant en regard du risque de contamination microbiologique, que du risque d'erreur de prescription, ou encore d'erreur de préparation. Or, avant 2015, il était diffusé en France des conseils de la part de sociétés savantes concernant la préparation de ces mélanges nutritifs, mais aucune recommandation par la HAS n'était clairement émise.

C'est à la suite de plusieurs cas de choc septique chez des nouveau-nés au CH de Chambéry en décembre 2013, que l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a été sollicitée afin d'évaluer le circuit de production des nutritons parentérales dans les établissements de santé nationaux. L'objectif était de mettre en avant les risques que ce circuit comporte et pour lesquels des actions préventives et correctives devaient être mises en place.

De ce fait, l'IGAS a publié un rapport en janvier 2015, au sein duquel des recommandations ont été émises, ciblant notamment l'harmonisation et la sécurisation de la prescription, et la maîtrise des risques de préparation (2).

Il en découle ainsi l'élaboration de nouvelles recommandations par l'HAS en 2018. Ces dernières concernent les indications et la stratégie des nutritons parentérales en néonatalogie, particulièrement dans le choix des différents types de mélanges existants.

Effectivement, l'HAS préconise l'administration de formules nutritives standardisées pour les prématurés considérés comme stables, comme nous le verrons dans ce travail. Ces mélanges permettent en particulier, mais pas seulement, une meilleure gestion du risque microbiologique que les nutritons parentérales à la carte, et contiennent des apports plus spécifiques aux prématurés que des mélanges industriels.

Ainsi, en raison d'une montée en charge en termes de ressources techniques et humaines en lien avec la construction prochaine de nouveaux locaux adaptés, nous avons souhaité réfléchir à la mise en place d'un circuit de mise à disposition de formules pédiatriques standardisées. Cela permettra de limiter premièrement, l'administration de mélanges industriels et ainsi de répondre au mieux aux besoins des prématurés, et deuxièmement, de limiter les risques liés à la production de mélanges à la carte. Cela dans l'objectif de nous placer en conformité avec les recommandations en vigueur et d'optimiser la prise en charge des grands et extrêmes prématurés en dehors des heures ouvrables de l'unité de préparations stériles.

Ce travail vient s'inscrire dans la continuité des travaux précédents effectués en 2018, sur l'étude de la stabilité de 4 formules standards qui ont été élaborées conjointement avec les pédiatres du service de néonatalogie (3). Toutefois, il reste à définir les modalités de mise en place de ce circuit de production de formulations standards de NP. Pour cela, les étapes du circuit ont été discutées à la lumière de l'analyse des référentiels opposables existants. Pour enrichir ce travail, nous avons diffusé un questionnaire au niveau national dans les différents centres producteurs de NP en ayant pour objectif de réaliser un état des lieux des pratiques et d'établir un retour d'expérience de la mise en place de ce type de MNP.

En outre, cette mise en place d'un nouveau circuit de production nécessite de mener une analyse de risque *a priori* afin de veiller à la sécurisation de ce circuit des poches de NP tout au long des différentes étapes qu'il comporte. En effet, il faut toujours garder en mémoire le principe fondamental et intangible qui doit guider toute prise en charge thérapeutique: "*primum non nocere*". Il convient donc de s'assurer que la mise à disposition de ces formules standards présente un rapport bénéfice/risque favorable pour la prise en charge des patients.

Dans cette thèse, la première partie sera consacrée à la présentation des apports nutritionnels nécessaires aux prématurés et nouveau-nés ainsi qu'à la comparaison des 3 différents types de MNP existants. Une deuxième partie sera dédiée à un état des lieux du circuit de production de NP au CHU de Bordeaux. Une troisième partie présentera l'état des lieux au niveau national, ainsi que les prérequis nécessaires et les modalités de mise à disposition des NPS dont la stabilité physico-chimique et microbiologique a pu être démontrée. Pour finir, une quatrième partie abordera l'analyse de risque *a priori*, qu'il est nécessaire de réaliser avant la mise en place effective du circuit en y intégrant les différentes étapes que nous avons déterminées.

Partie I - Pourquoi produire des MNP ? quel est l'intérêt des différents types de mélanges existants ?

1. Présentation des éléments physio-pathologiques de la prématurité

Une grossesse menée à son terme a physiologiquement une durée de 41 semaines d'aménorrhée (SA). Un nouveau-né est considéré prématuré si la naissance a lieu avant 37 SA. Il existe plusieurs degrés de prématurité, allant de la prématurité moyenne (entre la 32^{ème} et la 36^{ème} SA), à la grande prématurité (32^{ème} et 28^{ème} SA) et enfin, l'extrême prématurité (avant 28 SA) (4). L'enfant naît alors avec une immaturité plus ou moins extrême de ses organes, notamment au niveau cérébral, pulmonaire, digestif et ophtalmique.

La voie parentérale est donc préconisée pour l'alimentation des nouveau-nés prématurés, des nouveau-nés ayant un poids de naissance inférieur à 1500g, ceux ayant un retard de croissance intra-utérin ou encore ceux nés à terme mais présentant une pathologie contre-indiquant ou rendant insuffisante, une nutrition orale ou entérale. Toutefois, la nutrition entérale est toujours privilégiée si elle est suffisante, de même que la nutrition orale (5).

En effet, la nutrition par voie parentérale doit être restreinte au maximum de sorte à limiter le développement d'une atrophie de la muqueuse intestinale, d'une diminution des capacités enzymatiques pour digérer et absorber les nutriments, ainsi qu'une augmentation du risque d'apparition d'une entérococolite-ulcéro-nécrosante (6).

D'après une méta-analyse ayant étudié les effets d'une NP administrée précocement (<48h de vie) en comparaison avec une instauration tardive (jusqu'à 6 jours de vie), il semble que l'administration précoce de la NP améliore la croissance des grands prématurés. (7)

L'évolution de la prise en charge des prématurés a ainsi permis d'augmenter leur espérance de vie et d'améliorer leur développement en limitant les risques de séquelles plus ou moins sévères.

2. Apports nutritionnels présents dans un MNP

La nutrition parentérale pédiatrique permet d'assurer un apport aux nouveau-nés en protéines, glucides, lipides, électrolytes, oligoéléments (OE) et vitamines. Ces nutriments sont divisés en deux catégories : les macronutriments et les micronutriments. Les prématurés ont en effet besoin d'un apport nutritif optimal afin de garantir leur croissance et leur bon développement neuronal et staturo-pondéral, à court, moyen ou long terme (8). La croissance néonatale est effectivement la croissance la plus rapide observée au cours de la vie, avec une augmentation de plus de 10% du poids de naissance en 5 jours, d'où la nécessité d'optimiser les apports en les adaptant à l'évolution clinico-biologique du prématuré et en se fondant sur les recommandations. (5)

2.1 Macronutriments contenus dans un MNP

Les macronutriments sont les protéines, les glucides et les lipides. Ils constituent la majeure partie de l'alimentation et contribuent à fournir l'énergie. Ils sont nécessaires en quantité relativement importante.

2.1.1 Pourquoi et en quelle quantité faut-il ajouter des protéines ?

Les protéines sont un composant fonctionnel et structurel majeur des cellules du corps humain. Elles sont constituées de chaînes d'acides aminés dont certains sont considérés comme non-essentiels, c'est à dire qu'ils peuvent être synthétisés physiologiquement, et d'autres sont dits essentiels, ils ne sont pas synthétisables par notre organisme et doivent donc être apportés de manière exogène par la nutrition. L'apport protidique dans la nutrition parentérale se fait par l'administration de solutions d'acides aminés de compositions différentes selon les fabricants.

Les recommandations protéiques chez le prématuré et l'enfant sont émises par les sociétés savantes ESPGHAN et ESPEN en 2018 (9). Elles sont synthétisées dans le tableau I.

Tableau I : Apports en acides aminés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 en g/kg/jour (9)

Âge	Apports recommandés en g/kg/jour
Prématuré : 1er jour de vie	1,5 - 2,5
Prématuré : À partir du 2ème jour de vie	2,5 - 3,5
Enfant né à terme	1,5 - 3

2.1.2 Pourquoi et en quelle quantité faut-il ajouter des glucides ?

Les glucides représentent la source principale d'énergie dans la nutrition. Le glucose est majoritairement utilisé. L'apport glucidique (recommandations synthétisées dans le tableau II) doit être individualisé pour chaque enfant, surtout pour ceux ayant des problèmes spécifiques, tels qu'une hypo ou hyperglycémie, une intolérance lipidique ou un retard de croissance. (10) Lorsque la réduction des apports en glucides ne suffit pas à contrôler une hyperglycémie, il est recommandé d'instaurer une insulinothérapie. (11)

Tableau II : Apports glucidiques recommandés par l'ESPGHAN en 2018 en g/kg/jour (10)

Âge	Jour 1	A partir du jour 2
Prématuré	5,8-11,5	Cible : 11,5-14,4 Min : 5,8 Max : 17,3
Nouveau né à terme	3,6-7,2	Cible : 7,2-14,4 Min : 3,6 Max : 17,3

2.1.3 Pourquoi et en quelle quantité faut-il ajouter des lipides ?

Les émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) sont indispensables dans la nutrition parentérale pédiatrique (12). En effet, chez le prématuré l'apport en lipides présente un impact sur la croissance et le développement intellectuel. Ces ELI sont constituées de plusieurs composants permettant un gain de calories ainsi qu'un apport en acides gras essentiels. Les ELI recommandées en pédiatrie sont celles à 20%, contrairement aux ELI à 10% qui sont à administrer seulement chez l'adulte car elles nécessitent un volume d'injection double, hors les nouveau-nés sont parfois en restriction hydrique (13). La triglycémie doit être suivie lors de l'initiation ou de l'augmentation des apports lipidiques (12).

L'apport maximal à administrer avec sécurité n'a pas encore été déterminé avec certitude. Chez les prématurés et les enfants nés à terme, l'apport lipidique parentéral ne doit pas excéder 4 g/kg/jour (13). Les recommandations concernant les apports lipidiques sont synthétisées dans le tableau III.

Tableau III : Apports lipidiques recommandés par l'ESPGHAN en 2018 en g/kg/jour (13)

Âge	Apports recommandés en g/kg/jour
Nouveau-né prématuré	Au moins 0,25 d'acide linoléique
Enfant né à terme	Au moins 0,1 d'acide linoléique

Les apports en lipides, bien qu'essentiels aux nouveau-nés, doivent cependant être adaptés, voire fortement réduits lors de certaines situations pathologiques, notamment en cas de cholestase ou de sepsis (5).

2.2 Micronutriments contenus dans un MNP

Les micronutriments sont constitués des électrolytes, des oligo-éléments et des vitamines, et sont nécessaires en quantité relativement faible. Bien qu'ils n'apportent pas d'énergie, ils sont néanmoins indispensables au fonctionnement de l'organisme. En effet, ils sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques et jouent un rôle essentiel dans les réactions biochimiques du métabolisme cellulaire (14).

2.2.1 Pourquoi et en quelle quantité faut-il ajouter des électrolytes ?

Le sodium (Na^+), le potassium (K^+), le chlore (Cl^-), le phosphore (P), le calcium (Ca^{2+}) et le magnésium (Mg^{2+}) sont impliqués dans la conduction du signal neuronal, la contraction cardiaque et dans les flux liquidiens de l'organisme, entre le compartiment extracellulaire et intracellulaire. L'eau représente approximativement 90% du poids d'un nouveau-né prématuré (à partir de 24 semaines d'aménorrhée) et environ 75% d'un nouveau-né à terme (15). Toutefois, la régulation électrolytique est limitée chez les prématurés du fait de l'immaturité rénale, d'où l'importance de surveiller attentivement le bilan hydro-électrolytique en fonction de l'évolution biologique et pondérale du nouveau-né. Les recommandations concernant les apports électrolytiques sont présentées dans les tableaux IV, V, VI, VII, VIII et IX.

Tableau IV : Apports en sodium recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour (11, 15)

Âge	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	J5-J10
Enfant né à terme	0-2	0-2	0-2	1-3	1-3	2-3
Prématuré > 1500 g	0-2	0-2	0-3	2-5	2-5	2-5
Prématuré < 1500 g	0-2	0-2	0-5	2-5	2-5	2-5 (7)

Tableau V : Apports en potassium recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour (11, 15)

Âge	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	J5-J10
Enfant né à terme	0-3	0-3	0-3	2-3	2-3	1-3
Prématuré > 1500 g	0-3	0-3	0-3	2-3	2-3	1-3
Prématuré < 1500 g	0-3	0-3	0-3	2-3	2-3	1-3

Tableau VI : Apports en chlore recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour (11, 15)

Âge	J0-J3	J4-J6	Jour 5
Enfant né à terme	0-3	Adaptation progressive	2-3
Prématuré > 1500 g	0-3	Adaptation progressive	2-5
Prématuré < 1500 g	0-3	Adaptation progressive	2-5

Tableau VII : Apports en magnésium recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour (11)

Âge	J0-J1	J2-J6	≥ J7
Enfant né à terme	0,1-0,2	Adaptation progressive	0,1-0,2
Prématuré > 1500 g	0,1-0,2	Adaptation progressive	0,2-0,3
Prématuré < 1500 g	0,1-0,2	Adaptation progressive	0,2-0,3

Tableau VIII : Apports en phosphore recommandés recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour (11)

Âge	J0-J1	J2-J6	≥ J7
Enfant né à terme	0,7-1,3	Adaptation progressive	0,7-1,3
Prématuré > 1500 g	1-2	Adaptation progressive	1,6-3,5
Prématuré < 1500 g	1-2	Adaptation progressive	1,6-3,5

Tableau IX : Apports en calcium recommandés par l'ESPGHAN en 2018 chez le prématuré en mmol/kg/jour (11)

Âge	J0-J1	J2-J6	≥ J7
Enfant né à terme	0,8-1,5	Adaptation progressive	0,8-1,5
Prématuré > 1500 g	0,8-2	Adaptation progressive	1,6-3,5
Prématuré < 1500 g	0,8-2	Adaptation progressive	1,6-3,5

2.2.2 Pourquoi et en quelle quantité faut-il ajouter des oligo-éléments ?

Une supplémentation en OE quotidienne est obligatoire et doit être administrée dès le premier jour de vie. Bien que essentiels à l'organisme, les OE ne doivent pas être apportés en quantité trop importante afin d'éviter les intoxications (14).

Le fer fait partie des OE mais il ne doit pas être apporté en routine par la nutrition parentérale en raison d'un risque d'élévation du taux de fer (16). Nous disposons en effet d'une solution commerciale composée de différents OE mais exempte de fer. Dans le cas d'une NP à long-terme, le taux de fer doit être régulièrement surveillé et si son apport entéral n'est pas suffisant, il convient alors de supplémenter la NP en fer (17). Les recommandations concernant les apports en OE sont synthétisées dans le tableau X.

Tableau X : Apports en oligo-éléments recommandés par l'ESPGHAN en 2018 en $\mu\text{g/kg/jour}$ (17)

Minéraux	Prématuré	0-3 mois	3-12 mois	1-18 ans	Dose maximale $\leq$
Fer	200-250	50-100	50-100	50-100	5 mg/jour
Zinc	400-500	250	100	50	5 mg/jour
Cuivre	40	20	20	20	0,5 mg/jour
Iode	1-10	1	1	1	-
Selenium	7	2-3	2-3	2-3	100 $\mu\text{g/jour}$
Manganèse	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	50 $\mu\text{g/jour}$
Molybdène	1	0,25	0,25	0,25	5 $\mu\text{g/jour}$
Chrome	-	-	-	-	5 $\mu\text{g/jour}$

2.2.3 Pourquoi et en quelle quantité faut-il ajouter des vitamines ?

Une supplémentation efficace en vitamines est nécessaire pour garantir un bon développement et une bonne croissance chez le nouveau-né. Cependant, très peu de nouvelles données ont été publiées récemment et l'apport vitaminique optimal pour les enfants et les nouveau-nés n'a pas encore été déterminé (18). Il existe néanmoins des préparations multivitaminiques commerciales pouvant être administrées en suivant des recommandations basées sur des avis d'experts qui sont présentées dans le tableau XI.

Tableau XI : Apports recommandés en vitamines liposolubles et hydrosolubles par l'ESPGHAN en 2018 (18)

Vitamines	Prématuré	Enfant - 12 mois	Enfants et adolescents
Vitamine A	227-455 µg/kg/jour	150-300 µg/kg/jour	150 µg/jour
Vitamine D	80-400 IU/kg/jour	40-150 IU/kg/jour	400-600 IU/jour
Vitamine E	2,8-3,5 mg/kg/jour	2,8-3,5 mg/kg/jour	11 mg/jour ou µg/jour
Vitamine K	10 µg/kg/jour	10 µg/kg/jour	200 µg/jour
Vitamine C	15-25 mg/kg/jour	15-25 mg/kg/jour	80 mg/jour
Vitamine B1 (Thiamine)	0,35-50 mg/kg/jour	0,35-50 mg/kg/jour	1,2 mg/jour
Vitamine B2 (Riboflavine)	0,15-0,2 mg/kg/jour	0,15-0,2 mg/kg/jour	1,4 mg/jour
Vitamine B6 (Pyridoxine)	0,15-0,2 mg/kg/jour	0,15-0,2 mg/kg/jour	1,0 mg/jour
Niacine	4-6,8 mg/kg/jour	4-6,8 mg/kg/jour	17 mg/jour
Vitamine B12 (Cobalamine)	0,3 µg/kg/jour	0,3 µg/kg/jour	1 µg/jour
Vitamine B5 (Acide pantothénique)	2,5 mg/kg/jour	2,5 mg/kg/jour	5 mg/jour
Vitamine B8 (Biotine)	5-8 µg/kg/jour	5-8 µg/kg/jour	20 µg/jour
Vitamine B9 (Acide folique)	56 µg/kg/jour	56 µg/kg/jour	140 µg/jour

2.3 Quel apport calorique faut-il prescrire ?

L'apport en calorie traduit l'apport énergétique, et celui-ci doit être adéquat afin de participer au bon développement intellectuel, cognitif et à une prise de poids suffisante.

L'apport calorique dans la NP se calcule selon le ratio suivant (19) : 1g de glucide = 4 kcal / 1g de protéine = 4 kcal / 1g de lipide = 9 kcal

Au premier jour de vie d'un nouveau-né prématuré, l'apport énergétique minimal doit se situer entre 45-55 kcal/kg/jour.

Après la perte de poids post-natale, il faut cibler un objectif de prise pondérale de 17-20 g/kg/jour afin d'optimiser le développement psychomoteur du nouveau-né. (20)

Par la suite, les calories sont apportées de manière progressive jusqu'à atteindre les apports cibles recommandés, selon la tolérance, l'évolution physio-pathologique du patient, l'importance du RCIU et le gain de poids.

Elles sont ainsi apportées de manière plus conséquente chez les nouveau-nés stables qui vont être capables d'assimiler plus aisément les nutriments, ou chez ceux de faible poids qui requièrent une prise pondérale plus importante. En effet, l'apport en énergie recommandé chez les nouveau-nés de très faible poids est de 90-120 kcal/kg/jour. (21)

Puis les calories apportées par voie parentérale sont diminuées progressivement selon l'amélioration de l'état clinique, le développement staturo-pondéral, la récupération du retard de croissance, si les voies entérale et/ou orale permettent une montée en charge suffisante des apports caloriques.

3. Présentation des différents mélanges de nutrition parentérale

3.1 Intérêt des mélanges industriels

Parmi les différents types de mélanges de nutriments parentéraux, il existe les mélanges appelés industriels. Ce sont des spécialités pharmaceutiques de formulations fixes, disposant d'une AMM et fabriquées industriellement dans les laboratoires en respectant les normes précisées dans les BPF. Cela permet de garantir un niveau de sécurité de production concernant la stabilité et la qualité microbiologique de ces mélanges. Bien qu'ils contiennent des apports non spécifiques aux caractéristiques biologiques des prématurés, et plus particulièrement des grands prématurés, ils peuvent permettre néanmoins de répondre en partie à leur besoin alimentaire.

Les mélanges de l'industrie pharmaceutique présentent donc des avantages tels qu'un contrôle qualité souvent plus exhaustif que les préparations hospitalières, ainsi qu'une disponibilité des nutriments qui peuvent être stockés et détenus comme des médicaments "classiques" (5).

L'adjonction de suppléments dans ces formules ou en dérivée (en "Y") permet de les adapter plus spécifiquement aux besoins des prématurés.

C'est pourquoi, des MNP standardisés ont été proposés, comme nous le verrons ci-après, afin de mieux prendre en compte les spécificités de l'alimentation parentérale du nouveau-né et de limiter ces suppléments utiles mais à risques.

Ci-dessous un tableau récapitulatif des poches de NP industrielles disponibles sur le marché :

Tableau XII : Présentation des formules de nutrition parentérale avec AMM

	PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 1®	PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 2®	PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né Sans oligo-éléments®	NP100 Prématurés AP-HP®	NUMETAH G13%E Prématurés®	NUMETAH G16%E®
Laboratoire	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Baxter	Baxter
pour 100 ml					3 compartiments ouverts	3 compartiments ouverts
Acides aminés (g)	1,5	1,7	2	2,3	3,1	2,6
Glucides (g)	10	10	15	15	13,3	15,5
Lipides (g)	0	0	0	0	2,5	3,1
Calories non protidiques (kcal)	40	40	60	60	78	93
Sodium (mmol)	0,45	2	2	2	2,2	2,4
Potassium (mmol)	0	1,7	2	2	2,1	2,3
Magnésium (mmol)	0,21	0,16	0,2	0,2	0,16	0,31
Calcium (mmol)	0,94	0,76	0,9	0,9	1,3	0,62
Phosphore (mmol)	0	0,91	1,1	1,1	1,3	0,87
Chlore (mmol)	0,5	2,6	2	2	3,1	2,8
pH	4,8 à 5,5	4,8 à 5,5	4,6 à 5,9	4,8 à 5,2	5,5	5,5
Osmolarité (mosm/l)	715	790	1 250	1 048 – 1 288	1 150	1 230
Vitamines	-	-	-	-	-	-
Oligo-éléments	+	+	-	-	-	-
Type de solution	Binaire	Binaire	Binaire	Binaire	Ternaire	Ternaire
Voie d'abord possible	Centrale, ombilicale, périphérique	Centrale, ombilicale, périphérique	Centrale	Centrale	Centrale, périphérique si dilué	Centrale, périphérique si dilué

3.2 Intérêt des mélanges standards

Comme nous venons de le voir, les mélanges standardisés ont été élaborés afin de mieux répondre aux besoins spécifiques des prématurés en essayant d'intégrer la diversité des caractéristiques physiopathologiques de cette population. Ce sont également des formules fixes mais il s'agit de préparations hospitalières, fabriquées par les pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées ou par les établissements pharmaceutiques autorisés dits « façonniers ». Chaque centre de production détermine un nombre limité de ces formules à produire.

Il existe donc plusieurs formulations fixes, de compositions variables, dans l'intention de mieux correspondre aux différents stades de prématurité ainsi qu'aux situations physiopathologiques des nouveau-nés et à leurs besoins respectifs.

Certaines formules sont adaptées aux premiers jours de vie des nouveau-nés, d'autres sont appropriées pour les patients qui sont à un stade intermédiaire de croissance, et enfin il existe des formules ajustées pour les prématurés en phase de stabilisation qui présentent un développement adéquat.

Les apports nutritionnels étant plus diversifiés que ceux contenus dans les mélanges avec AMM, les suppléments en Y sont de ce fait moins nécessaires et donc moins fréquentes.

La HAS a officialisé en 2018 une liste limitée de 12 formules standardisées établies par un groupe de travail sous l'égide de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et la Direction Générale de la Santé (DGS) (5). Ces formules sont adaptées à chaque phase de développement du nouveau-né. Il en existe avec ou sans lipides et avec ou sans alimentation entérale en parallèle. Elles se fondent sur les recommandations en apports de l'ESPGHAN de

2005 et également sur des avis d'experts. Elles pourraient aussi être facilement disponibles pour les unités de soins à la condition *sine qua non* que la PUI ou un façonnier soit en mesure de les produire et de les contrôler.

Il est important de rappeler que les PUI n'ont pas le droit de produire des poches standardisées dont la composition correspond à celle des solutions présentant une AMM. (22)

Tableau XIII : Présentation des formules de nutrition parentérale standardisées

	Phase initiale					Phase intermédiaire		Phase de stabilisation				
	Premstart 20	Premstart 30	Termstart	Asphystart	Metabstart	Premgo	Premgo-L	Premend	Premend-L	Premconc	Premconc-L	Termgo
Mélanges de nutrition parentérale	Prématuré, modérément protéinée	Prématuré, hautement protéinée	Nouveau-né à terme, standard	Nouveau-né à terme, asphyxique	Nouveau-né à terme, métabolique	Prématuré, sans alimentation entérale, sans lipides	Prématuré, sans alimentation entérale, avec lipides	Prématuré, sans alimentation entérale, sans lipides	Prématuré, sans alimentation entérale, avec lipides	Prématuré, avec alimentation entérale, sans lipides, concentrée	Prématuré, avec alimentation entérale, avec lipides, concentrée	Nouveau-né à terme, standard
Posologie (ml/kg/j)	80-120	80-120	60-80	40-80	60-80	80-120	80-120	120-135	120-160	80-110	80-120	80-135
Volume de la poche (ml)	250	250	500	500	500	300	300	300	300	300	300	500
Glucides (g/L)	80	80	100	160	100	100	90	120	100	150	130	120
Lipides (g/L)	0	0	0	0	0	0	10	0	20	0	25	0
Protéines (g/L)	20	30	13	10	0	30	27,5	30	25	38	35	25
Sodium (mmol/L)	12	15	12	10	15	22,5	20	32	26	40	36	20
Potassium (mmol/L)	0	15	12	0	10	16	14,5	17	14	22	20	15
Calcium (mmol/L)	10	13	12	10	10	13,5	12,5	14	12	18	16	10
Phosphore (mmol/L)	6	13	6	5	12	14,5	13	16	13	20	18	10
Magnésium (mmol/L)	2	2	2	2	2	2,1	1,9	2,2	1,8	2,7	2,5	2
Chlore (mmol/L)	≤ 10	≤ 10	≤ 10	≤ 10	≤ 10	15	15	20	20	30	30	15
Zinc (ml/L)	4	4	3,2	3,2	3,2	3	2,7	3	2,5	3,6	3,3	3,2
Oligo-éléments (solution pédiatrique Aguettant) (ml/L)	8	8	8	8	8	6,66	6,66	6,66	6,66	6,66	6,66	8
Vitamines (Cernevit [®]) (ml/L)	5	5	2,5	2,5	2,5-	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	2,5

Ces formules conviennent globalement aux nouveau-nés considérés relativement stables cliniquement et biologiquement. En revanche, pour ceux étant instables, il est nécessaire de s'adapter davantage à leurs besoins et de leur administrer un mélange de NP spécifique, dit individualisé.

3.3 Intérêt des mélanges individualisés

Pour correspondre le plus précisément à l'évolution physiologique et biologique des prématurés, nous pouvons aller vers l'individualisation des mélanges de NP (NPI) en produisant des poches à la carte pour chacun d'entre eux le nécessitant.

Il s'agit de préparations magistrales produites dans les PUI autorisées ou par les « façonniers ». La composition de ces poches est déterminée par les pédiatres selon l'état clinico-biologique du patient puis est validée par les pharmaciens de l'URC. Comme il s'agit de formules personnalisées qui répondent à des besoins nutritionnels spécifiques, il se peut que parfois, les apports s'éloignent des fourchettes standards stipulées dans les recommandations. De plus, ces préparations ne sont disponibles que si une PUI ou un façonnier est en mesure de les produire et de les contrôler.

3.4 Balance bénéfices/risques des 3 différents types de NP

Dans les recommandations 2018 de l'HAS, se trouve un tableau récapitulatif des bénéfices/risques des 3 types de nutriments parentéraux qui sont essentiellement liés à la qualité microbiologique et à la stabilité physico-chimique des différents mélanges.

Tableau XIV : Bénéfices/ risques des différents types de nutriments parentéraux

	NP ayant l'AMM	Nutrition parentérale standardisée	Nutrition parentérale individualisée
AVANTAGES	- Sécurité bactérienne optimale en l'absence d'ajouts - Sécurité physico-chimique avec ajouts validés - Disponibilité (longue durée de conservation)	- Diminue le risque d'erreurs, d'oublis - Harmonisation des pratiques - Études possibles de la stabilité physico-chimique - Apports en Y moins nécessaires qu'avec les poches ayant l'AMM et avec peu d'éléments - Changements de formulation faciles	- Apports les plus adaptés aux besoins des nouveau-nés - Ajouts en Y rares
INCONVENIENTS	- Nécessité d'ajouts dans la plupart des cas (sauf en fin de NP ?) : risque septique - Changement de formulation impossible en cas de changements des recommandations (obtention d'AMM 10 ans) - Monopole de production, risque de rupture d'approvisionnement - Coût ?? - Dangereux en cas de mauvaise utilisation (compartiments séparés)	- Moindre sécurité bactérienne si administrés avant le contrôle libérateur microbiologique - Apports en Y davantage nécessaires que pour les poches à la carte - Durée de conservation de quelques jours	- Moindre sécurité bactérienne - Nécessité d'une unité de production proche - Temps et responsabilité pharmaceutique élevés - Oublis, erreurs possibles (prescription, administration, asepsie) - Changements quotidiens selon prescripteurs - Courte durée de conservation

De fait, les mélanges avec AMM sont les plus sécuritaires concernant la stérilité car préparés selon les BPF, industriellement. A l'opposé, les NP individualisées sont les plus à risque de contamination microbiologique car elles sont dispensées le jour même de leur production, sans que les résultats des contrôles microbiologiques aient pu être rendus. Néanmoins, des mesures de minimisation de risque sont mises en place concernant ces NP individualisées.

Si on prend l'exemple du CHU de Bordeaux, le processus de production est validé par un test de remplissage aseptique afin de préserver la stérilité des préparations. Les préparateurs en pharmacie réalisent également annuellement ce type de test et bénéficient d'une formation théorique et pratique initiale finalisée par une habilitation en condition réelle de production (avec notamment test de stérilité effectué sur les poches produites) en présence de l'encadrement pharmaceutique et médico-technique.

En ce qui concerne les formulations standardisées, elles sont préparées à l'avance et ne sont délivrées dans les services de soins que lorsque les contrôles physico-chimiques et microbiologiques sont validés. Les conditions de préparation en regard de la qualité microbiologique sont les mêmes entre la production de NPI et celle des NPS, ce sont donc les conditions de contrôle et de dispensation qui diffèrent entre les 2 types de NP.

De même, les mélanges de NP les plus sécuritaires à l'égard de la stabilité physico-chimique sont ceux produits de manière industrielle, et les plus à risque sont les formules individualisées car aucune étude de stabilité ne peut être conduite. En ce qui concerne les mélanges standards, il est de la responsabilité de chaque centre de production de mener une étude de stabilité microbiologique et physico-chimique sur les mélanges standards qui seront proposés. Cette étude permet ainsi à ces mélanges d'être conservés pendant une période plus longue, compatible avec la mise en œuvre d'un circuit de nutrition parentérale standard qui sous-entend une préparation à l'avance pour être efficient.

Comme expliqué précédemment, bien que les mélanges industriels soient les plus stables avec une longue durée de conservation et les plus sécuritaires vis à vis de la qualité microbiologique, ce sont les mélanges qui ne sont pas recommandés en première intention, particulièrement pour alimenter des grands ou extrêmes prématurés très instables.

3.5 Comparaison formule standard *versus* formule individualisée

Selon plusieurs études comparant l'utilisation d'une nutrition parentérale standardisée *versus* une nutrition parentérale individualisée, il ressort des données contradictoires sur les bénéfices des 2 formules. Concernant les prématurés stables, aucune étude ne démontre un avantage des formules à la carte. En revanche, d'après un avis d'experts, pour des prématurés instables ou des nouveau-nés présentant des pathologies digestives avec des besoins plus spécifiques, il conviendrait préférablement d'administrer des NPI. (23)

Par ailleurs, les formules standards présentent un avantage en termes de disponibilité par rapport aux formules individualisées car elles sont préparées à l'avance avec une durée de conservation qui peut être assez importante, sous couvert de mener des études de stabilité. Au CHU de Bordeaux, nous avons montré une stabilité de 28 jours. De ce fait, ces formules peuvent être stockées dans les services de soins après libération, contrairement aux mélanges à la carte qui sont produits et dispensés quotidiennement de manière extemporanée, et administrés dans les 3 jours suivant la préparation.

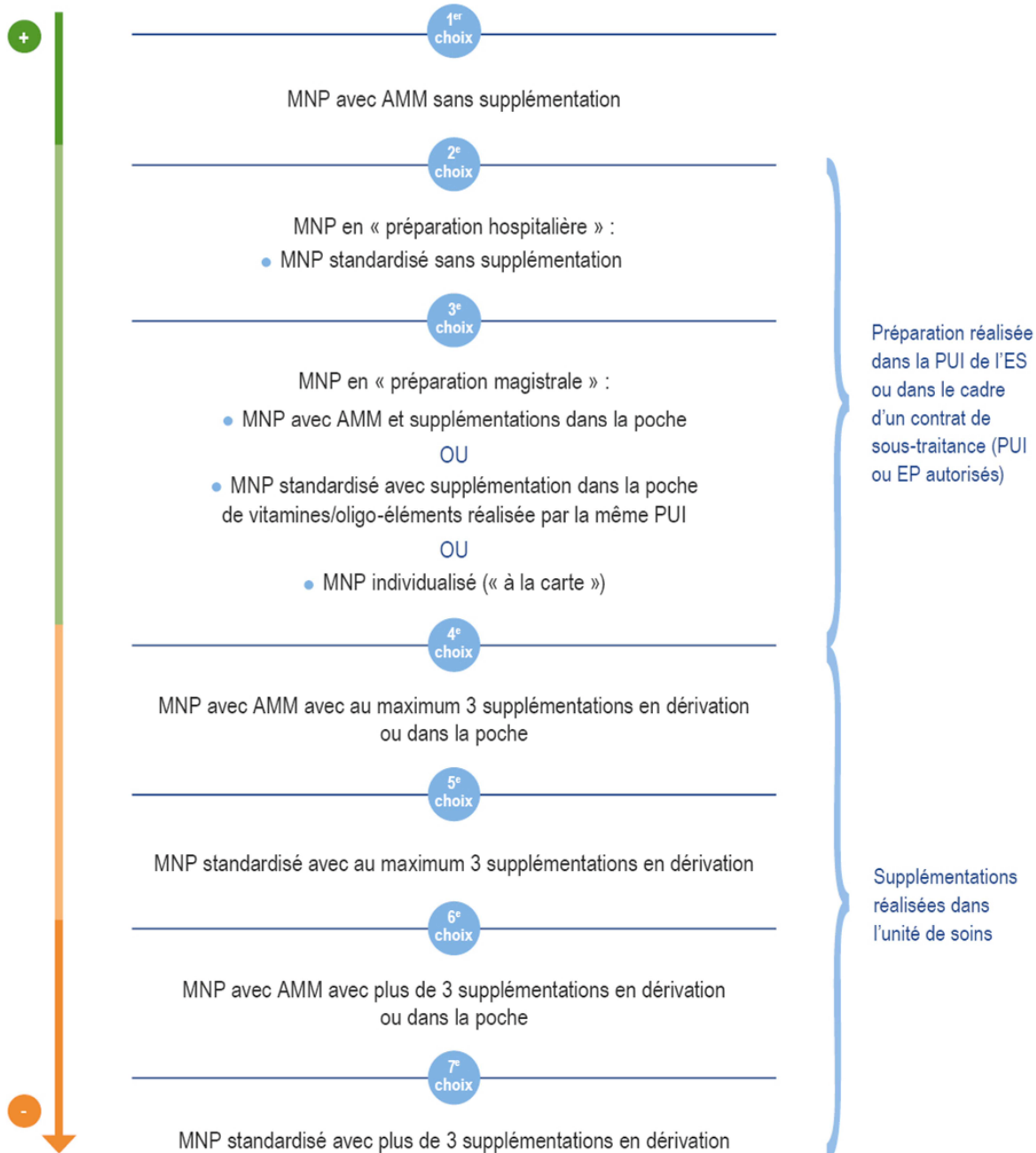
4. Présentation de la stratégie de choix du type de nutrition parentérale fondées sur les recommandations

Les différents choix de NP sont présentés dans un diagramme réalisé par la HAS en 2018. Les options nutritionnelles sont présentées de la plus sécuritaire, en termes de supplémentation, à la plus à risque.

Sécurité

Besoins nutritionnels du patient nécessitant une nutrition parentérale, à réévaluer quotidiennement

Si le type de MNP proposé ne répond pas aux besoins nutritionnels du patient, envisager le choix suivant :



AMM : autorisation de mise sur le marché ; EP : établissement pharmaceutique ; ES : établissement de santé ; MNP : mélange de nutrition parentérale ; PUI : pharmacie à usage intérieur.

Figure 1 : Choix du type de nutrition parentérale pour le nouveau-né

Quand les besoins nutritionnels des prématurés le permettent, l'administration d'un mélange disposant d'une AMM représente l'option la plus sûre.

Néanmoins, si les mélanges avec AMM ne couvrent pas les besoins nécessaires, il convient alors d'envisager un mélange standardisé. En effet, cette option est préférable car la supplémentation en "Y" est moins nécessaire. Comme nous pouvons l'observer dans ce diagramme, l'acte de supplémentation est d'autant plus à risque lorsqu'il est pratiqué dans un service de soins, dans des conditions d'asepsie non vérifiées. La supplémentation en PUI est plus sécuritaire car elle est réalisée en zone de production, sous hotte, dans des conditions aseptiques maîtrisées mais reste une opération à risque avec des contrôles analytiques et gravimétriques difficilement réalisables en pratique.

Toutefois, dans ce diagramme, l'option "MNP avec AMM et supplémentation dans la poche réalisée par la PUI" est disposée au même niveau que l'option "MNP individualisée", au 3ème rang. Or, il semble qu'un MNP à la carte soit préférable car c'est une préparation magistrale produite extemporanément en une étape de fabrication, contrairement au MNP industriel supplémente, qui consiste de fait à introduire une supplémentation de manière asynchrone à la préparation initiale du mélange.

En effet, un mélange industriel avec un rajout extemporané devient, par définition, une préparation magistrale. Cependant, dans ce cas, aucun contrôle microbiologique ne peut être appliqué en routine.

De même, l'option "MNP standardisée avec supplémentation réalisée par la PUI" ne devrait pas se situer au même rang que la "MNP individualisée". Il apparaît plus judicieux de produire une NPI plutôt qu'une NPS qui sera finalement supplémente par la suite, même si l'adjonction est effectuée à la PUI.

L'utilisation d'un mélange standardisé sans supplémentation reste néanmoins préférable à un mélange individualisé en termes de sécurité microbiologique et de stabilité physico-chimique comme déjà mentionné plus haut. D'où l'intérêt de notre travail de mise en place d'un circuit de production de NP pédiatriques standardisées.

5. Mélanges de nutrition parentérale : tous les risques associés à leur disposition

Il existe plusieurs types de risques en lien avec la mise à disposition de MNP, concernant, à des degrés divers, les 3 types de mélanges existants. En effet, ce circuit implique différents corps de métiers et inclut plusieurs étapes allant de la prescription à l'administration, en passant par la préparation. Ceci explique une hétérogénéité potentielle des pratiques à l'échelle d'un établissement et le fait qu'un certain nombre d'événements indésirables peut apparaître au cours de ce circuit.

Ces risques sont notamment caractérisés par une erreur de prescription, de préparation, ou encore d'administration, qui ne sont pas spécifiques aux MNP mais concernent beaucoup de produits pharmaceutiques.

En revanche, la préparation d'un mélange de NP est une activité considérée "complexe et à risque" (5) car elle présente plusieurs risques supplémentaires dont un risque d'instabilité physico-chimique. Ce risque peut se manifester notamment par une déstabilisation de l'émulsion lipidique en présence de cations divalents, plus particulièrement le calcium et le magnésium (24).

De même, l'incompatibilité la plus redoutée est celle entre le calcium et le phosphore pouvant engendrer l'apparition d'une précipitation phospho-calcique. Effectivement, administrés de manière concomitante et en concentration trop importante, ces deux électrolytes ont tendance à s'agréger. Une telle précipitation peut avoir des répercussions cliniques potentiellement graves pour les patients, dont une occlusion du cathéter ou une embolie pulmonaire (25).

Plusieurs paramètres doivent ainsi être respectés afin de préserver la stabilité du mélange, tels que l'utilisation de sel organique de phosphore et de gluconate de calcium permettant de diminuer le pH de la solution favorisant ainsi leur solubilité, l'ajout différé des deux composés dans la poche (25) et la présence d'un outil d'aide à la validation pharmaceutique indiquant le risque de précipitation en fonction des concentrations des deux molécules.

Par ailleurs, il existe un fort risque de sepsis chez les prématurés receveurs de NP de par l'administration d'un ensemble de nutriments très favorables à une contamination microbiologique. De manière plus fréquente, les infections nosocomiales sont liées à la présence d'un cathéter et, fort heureusement, plus rarement à la croissance bactérienne dans le mélange nutritif avant son administration (5).

Selon un accord d'experts, il est recommandé d'arrêter la nutrition parentérale lorsque la nutrition entérale est bien tolérée et suffisante, c'est à dire lorsque les apports atteignent 100-120 ml/kg/jour. Ainsi, le risque de sepsis dû à un temps de contact prolongé avec le cathéter est diminué (5).

De même, la supplémentation en Y est un acte à risque infectieux et expose également à un risque d'erreur de prescription, pouvant engendrer un surdosage, ou à un risque d'erreur de retranscription, pouvant se traduire par l'administration du mauvais composant (26).

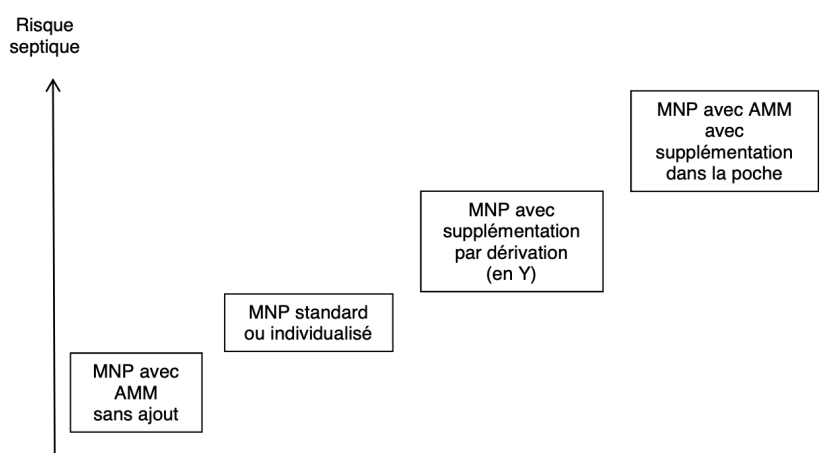


Figure 2 : Risque septique des différents mélanges de nutrition parentérale et leurs supplémentations

Comme on peut l'observer sur la figure 2, le risque septique croît selon la présence et le mode de supplémentation. Le mélange avec AMM est produit industriellement selon des études de stabilité strictes, donc est plus sécuritaire. Ensuite, viennent les préparations hospitalières et

magistrales, puis le risque augmente avec la supplémentation par dérivation en “Y”. Enfin, l'acte le plus à risque est de supplémenter directement dans la poche de NP.

6. Mise en place de MNP standardisé : quelle évaluation des risques *a priori* ?
comment les maîtriser ?

La production de NP standardisée permet une maîtrise du risque d'erreur de prescription et de préparation grâce à une homogénéisation des pratiques (27), ainsi qu'une diminution du risque infectieux par la possibilité d'obtenir les résultats des contrôles microbiologiques avant la libération pharmaceutique et non plus après, comme c'est le cas dans le circuit des nutritons parentérales individualisées.

Le risque d'instabilité physico-chimique, et notamment de précipitation phosphocalcique, est diminué car des études de stabilité pour chaque formule proposée ont été pratiquées et validées. Comme mentionné précédemment, la supplémentation par dérivation en “Y” est un acte à risque et à éviter autant que possible. Ce que nous avons évoqué précédemment concernant la supplémentation des mélanges industriels est également valable pour les mélanges standardisés, et donc les ajouts dans ces mélanges sont à proscrire.

Comme nous l'avons vu jusqu'à présent, la mise à disposition de MNP standardisés est un outil important dans l'optimisation de la prise en charge nutritionnelle des prématurés, et particulièrement des grands et extrêmes prématurés. Notre objectif est de sécuriser la prescription, la préparation et la dispensation de ces MNP standards et d'améliorer la prise en charge nutritionnelle des prématurés au CHU, notamment en dehors des heures d'ouverture de l'UPS. Pour ce faire, nous avons souhaité passer par les étapes suivantes :

- État des lieux national et retour d'expérience auprès des centres qui ont mis en place un tel circuit,
- Analyse des référentiels et recommandations opposables concernant les différentes étapes depuis la prescription jusqu'à la traçabilité de l'administration des MNP standardisés, en y intégrant bien entendu la préparation et le contrôle,
- Analyse des risques *a priori* sur ce nouveau circuit.

Ce sont ces trois étapes que nous allons successivement présenter dans le travail.

Partie II – Etat des lieux du circuit de production actuellement en place au CHU de Bordeaux

1. Etat des lieux actuel au CHU de Bordeaux

Historiquement au CHU de Bordeaux, la présence d'une maternité de niveau 3 accueillant notamment des nouveau-nés grands ou extrêmes prématurés qui nécessitent des apports nutritionnels spécifiques, a requis la production de MNP individualisés. Il est recensé une production annuelle qui se stabilise ces dernières années autour de 6000 poches de nutrition à la carte au niveau de l'Unité de Production Stérile (UPS).

Actuellement, la production de NPI est réalisée extemporanément à l'UPS, plus précisément dans une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC), et les poches sont dispensées le jour même, voire la veille ou l'avant-veille dans les différents services de soins pédiatriques en fonction des week-end ou jours fériés.

1.1 Organisation de la zone de production et contrôles environnementaux

La zone de production, dotée d'une centrale de traitement d'air munie de filtres à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA), est une salle propre respectant les caractéristiques de contamination particulaire et microbiologique de classe B. Le taux de renouvellement d'air dans la zone doit être ≥ 100 volume/heure, ce qui implique que nous disposons d'un plafond soufflant (28).

Une surpression doit être présente par rapport à la pièce immédiatement adjacente, et la pression doit être suivie quotidiennement, avant l'activité de préparation, à l'aide d'un indicateur de différentiel de pression. Ces relevés de pression sont tracés et archivés et font partie intégrante de la décision de libération des médicaments stériles.

Dans la ZAC, se trouve un Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) de classe IIB à flux vertical dans lequel les solutés, nécessaires à la production des MNP, sont notamment préparés en classe A, et une hotte à flux laminaire horizontal sous laquelle est installé le semi-automate de production ExactaMix, qui produit les NP en classe A également.

A l'intérieur de cette zone, il est impératif de porter une tenue professionnelle adaptée, c'est-à-dire que les tenues de "ville" ne sont pas autorisées.

Dans un premier temps, dans le sas de déshabillage de classe C, le personnel doit revêtir un kimono de bloc, une charlotte et un masque chirurgical. Il est également nécessaire de pratiquer un lavage chirurgical des mains et des ongles avec du savon et de réaliser une friction au SHA.

Dans un deuxième temps, en se dirigeant vers le sas d'habillage, le personnel doit mettre une paire de couvre-bottes stériles.

Enfin, dans le sas d'habillage, avant d'entrer dans la salle de production, une casaque stérile doit être revêtue et une friction hydro-alcoolique des mains doit être pratiquée.

Dès l'entrée en salle de production, une paire de gants stériles doit être mise et changée au minimum toutes les 30 minutes, voire plus fréquemment en fonction du type de manipulation effectuée.

La production de NP ne peut débuter tant que la hotte à flux laminaire horizontal n'a pas été correctement nettoyée. Le montage de l'automate est réalisé quotidiennement chaque matin et la nouvelle configuration de travail est mise en place par un des PPH, en double contrôle par son collègue. Cette supervision est en place pour chaque manipulation effectuée sous la hotte, d'où la nécessité de présence constante de deux PPH en zone de production.

De façon journalière, différents types de prélèvements pour le suivi microbiologique environnemental sont effectués. Tout d'abord, il y a les prélèvements de sédimentation, plus précisément, des géloses sont disposées à certains emplacements stratégiques de la salle de production (sous les hottes à flux laminaire) suivant un plan de prélèvement spécifique. Ce plan comprend également les prélèvements de contact et les empreintes de gants effectués de manière quotidienne en classe A et hebdomadaire en classe B.

Cette ZAC est dédiée non seulement à la production de poches de nutrition parentérale, mais également à la production de collyres. En effet, malheureusement, l'exiguïté et la conception des locaux existants ne permettent pas de fabriquer les NP dans une zone spécifiquement vouée à ce type de préparations.

Adjacentes à cette salle de production des NP, se trouvent deux salles :

- une zone administrative à l'intérieur de laquelle la validation pharmaceutique des préparations est effectuée, et les fiches de fabrications sont imprimées,
- une zone de stockage des matières premières qui contient une réserve du matériel nécessaire à la production des poches de NP (dispositifs médicaux et médicaments) et un réfrigérateur, dont la température est contrôlée, permettant le stockage des NPI en attente de libération et dispensation.

1.2 Modalités de production et de mise à disposition des NPI

Les NPI sont produites pendant les heures ouvrables de l'UPS, c'est-à-dire de 8h30 à 16h. Les poches à administrer sont produites le jour même, excepté les jeudis et vendredis, qui sont des journées de production dites "doubles". En effet, le jeudi nous produisons les poches du jour même ainsi que celles du lendemain, et le vendredi nous produisons les poches de NP du week-end. En cas de jour férié nous devons, suivant le même principe, compenser la fermeture de l'UPS en produisant les nutriments parentéraux qui seront administrés le jour en cause.

Les poches sont stockées dans un réfrigérateur de l'UPS en attente de libération pharmaceutique avant d'être acheminées vers les services. Cette libération est réalisée après validation des contrôles physico-chimiques et gravimétriques in et post process, plus précisément après le contrôle de l'osmolalité et le dosage des électrolytes sodium, potassium, calcium et magnésium par spectroscopie d'émission atomique au laboratoire de contrôle.

En outre, avant libération, à chaque fin de journée, nous vérifions que tous les contrôles libératoires ont bien été validés. Cela inclut, la vérification de la conformité des fiches de fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage des poches, des contrôles physico-chimiques, de l'envoi des prélèvements de microbiologie vers le service de bactériologie et la traçabilité d'une éventuelle destruction de poche de NP. Tous ces éléments constituent le dossier de lot de production du jour et sont archivés.

Dès la libération des poches de NP, celles-ci sont ensuite disposées dans un contenant isotherme étiqueté par service, ainsi qu'une plaque eutectique et un bon de dispensation avec les numéros d'ordonnancier de chaque poche dispensées en regard des noms des patients correspondants. Aucun suivi de température n'est actuellement mis en place eu égard du caractère extemporané du transport. Les NPI sont ensuite distribuées dans les services de soins où elles sont immédiatement stockées au réfrigérateur. Dès la distribution effectuée et contrôlée par les IDE, les glacières sont retournées à l'UPS et les bons de dispensation sont archivés dans le dossier de lot de production du jour.

1.3 Alternative aux poches de NPI en dehors des heures ouvrables

Des poches industrielles sont en dotation dans les services, de sorte à pouvoir introduire rapidement une nutrition parentérale en dehors des heures ouvrables de la pharmacie. Mais les besoins apportés par ce type de mélanges sont non spécifiques comme abordé plus haut dans le document. Le cas échéant, les ajouts nécessaires pour la supplémentation des mélanges industriels se font en "Y", aucun ajout n'est fait directement dans la poche afin de préserver l'asepsie.

1.4 Possibilité de produire des mélanges standards ?

La fabrication de NPS n'est pour l'instant pas réalisable en raison d'un manque de logiciel de prescription. En effet, nous disposons seulement d'un outil bureautique conçu localement par les néonatalogistes et pharmaciens du CHU, et qui ne correspond donc pas à un logiciel certifié. Nous manquons également de logiciels de contrôle et de préparation, ainsi que de locaux. Nous notons un manque de place, de capacité technique, notamment au niveau électrique, et de zone de quarantaine suffisante. Des équipements adaptés comme des réfrigérateurs avec suivi de température et report d'alarme sont nécessaires, de même que des équipements permettant un suivi de température du transport des nutriments parentéraux.

Le CHU de Bordeaux n'est donc pas conforme aux recommandations de la HAS de 2018. Le manque d'outils pour une gestion appropriée et sécurisée des préparations et du circuit rendait

de ce fait la fabrication de formules standards actuellement non réalisable avec un niveau acceptable de maîtrise du risque. Comme expliqué précédemment, ces différents freins vont être levés dans un horizon temporel raisonnable.

2. Objectif de l'état des lieux national de la mise en place des formules standards dans les centres hospitaliers

Nous avons souhaité réaliser un état des lieux des pratiques en matière de mise en place d'un circuit de production de NPS dans les autres centres hospitaliers et hospitalo-universitaires de France. Pour cela, nous avons diffusé à l'échelle nationale un questionnaire composé de 25 questions à réponses courtes ou choix multiples.

Les questions ciblaient la composition des mélanges standards choisis jusqu'à leur administration, en incluant les contrôles physico-chimiques, microbiologiques et les modalités de stockage, de dispensation et d'acheminement.

Nous avons obtenu 18 réponses sur les 20 centres interrogés. Parmi les centres qui nous ont répondu, seulement 10 produisent des formules standardisées de NP.

Ce questionnaire a permis d'éclairer nos propositions de circuit de NPS et de discuter des pratiques par rapport aux recommandations et référentiels opposables en vigueur.

Le questionnaire est disponible en annexe 2.

Partie III - quel circuit de NPS mettre en place au CHU de Bordeaux ? Propositions d'étapes fondées sur les référentiels et les réponses obtenues suite à l'état des lieux national

1. Pré requis, exigences à l'instauration de ce nouveau circuit de production

Suite au projet de construction de nouveaux locaux, à l'acquisition d'un logiciel certifié et à la redistribution de moyens liés à la mise en place concomitante d'un projet structurant, le CHU de Bordeaux envisage de mettre en place un circuit de NPS dans le but d'atteindre un objectif double :

- Apporter aux prématurés des apports nutritionnels ajustés par rapport à ceux obtenus à l'aide de mélanges de NP industriels, notamment pour les naissances en dehors des heures ouvrables,
- Répondre aux recommandations de la HAS de 2018.

2. Propositions d'étapes du nouveau circuit de production des NPS

Nous vous proposons de définir et préciser les différentes étapes du circuit de production des formules standards de NP. Au préalable, les pré-requis en matière de stabilité physico-chimique et de qualité microbiologique ont déjà été déterminés lors d'un précédent travail en 2018 effectué par l'équipe pharmaceutique de NP en concertation avec les pédiatres de néonatalogie. (3)

Les modalités d'instauration de ce circuit ont été discutées par le biais d'un questionnaire diffusé au niveau national et elles se fondent sur les recommandations et exigences des différents référentiels.

Un schéma du circuit de mise à disposition des NPS est disponible en annexe 1. Nous allons ci-dessous détailler les propositions pour chaque étape.

2.1 Choix de la composition des différentes formules standards

a. Questionnaire

Les résultats de la question n°2 ont montré que 9 centres hospitaliers sur les 10 répondants, utilisent leurs propres formules standards. En effet, dans 90% des cas, leurs formules ont été déterminées avant la publication des formulations proposées par la HAS en 2018. Seul un CHU utilise les formules Premgo et Premstart 20 publiées par la HAS.

b. Référentiels

Concernant le choix des formules standards à mettre en place au niveau de chaque centre producteur, il n'est pas clairement mentionné l'obligation de choisir parmi les formules

publiées dans le référentiel par la HAS, sous couvert de mener les études de stabilité *ad hoc* (physico-chimique et microbiologique) pour fixer une date de péremption conforme sur les poches de NPP.

c. Propositions

Il est à noter que nous sommes potentiellement dans une situation similaire au CHU de Bordeaux, c'est-à-dire que nous sommes également intéressés par la production de plusieurs formules standards, certaines similaires à celles proposées par l'HAS et d'autres, avec des formules "maison". Nous avons en effet discuté avec les pédiatres de néonatalogie qui souhaitent dans un certain nombre de cas pouvoir bénéficier de poches offrant des apports en électrolytes plus importants, notamment au niveau du calcium et du phosphore.

Quatre formules standards ont de ce fait été élaborées conjointement avec les pédiatres en 2018, et sont basées sur les recommandations de l'ESPGHAN de 2005, celles de 2018 n'étaient pas encore officiellement publiées.

Ces 4 mélanges sont de composition différente. En effet, ils s'adaptent à la croissance et à l'évolution clinico-biologique du prématuré, allant d'une formulation standard à une formule plus concentrée pour les patients nécessitant des besoins nutritionnels importants puis un mélange intermédiaire quand la croissance s'améliore et enfin une formule moins riche en apports, adaptée à des nouveau-nés qui se développent correctement. Ce sont ces deux dernières formules qui sont presque parfaitement similaires aux formules HAS.

Il sera par ailleurs nécessaire de déclarer la préparation de ces formules standards à l'ANSM en tant que préparations hospitalières (29).

Le Critical Aggregation Number (CAN) a précédemment été déterminé pour nos 4 formules. D'après l'étude de Watrobska-Swietlikowska et al. (30), les valeurs seuils de CAN à ne pas dépasser au risque d'une déstabilisation lipidique sont situées entre 1057 et 2947 mmol/L pour la période néonatale. Nos CAN sont donc bien en dessous de la valeur maximale, le risque d'instabilité de l'émulsion lipidique est maîtrisé dans nos formules, malgré une concentration importante en électrolytes.

Les 4 formules sont présentées dans le tableau XV ci-dessous :

Tableau XV : Liste des formules standards élaborées au CHU de Bordeaux (modifié d'après (3))

	Standard	Concentrée	Intermédiaire	Croisière
Âge	J1 à J3	J0 et J4 et plus	Premiers jours	Phase de croissance
Eau (ml)	100	100	100	100
Protides (g)	2,2	3	2,8	2,5
Glucides (g)	7,3	10	9	10
Lipides (g)	-	-	1,5	2
Na ⁺ (mmol)	2,9	3,2	2,6	2,6
K ⁺ (mmol)	2,2	3	1,5	2

	Standard	Concentrée	Intermédiaire	Croisière
Âge	J1 à J3	J0 et J4 et plus	Premiers jours	Phase de croissance
Ca ²⁺ (mg)	60	70	50	48
P (mg)	45	45	40,3	40
Mg ²⁺ (mg)	5	6	4,6	4,4
Ca ²⁺ : P	1,3	1,6	1,2	1,2
OE	Oui	Oui	Oui	Oui
Vitamines (ml)	1	1	1	1
Zinc (ml)	0,2	0,2	0,2	0,2
Carnitine (ml)	0,1	0,1	0,1	0,1
CAN (mmol/L)	1145	1342	957	923
Type	Binaire	Binaire	Ternaire	Ternaire

Les apports présents dans ces 4 mélanges ont été réévalués par l'équipe de néonatalogie depuis l'évolution des recommandations en 2018 et les pédiatres souhaiteraient éventuellement modifier les rapports phospho-calciques de ces formules en apportant plus de phosphore, et également augmenter la concentration en vitamines liposolubles, plus précisément la vitamine D. Effectivement, la concentration de cette vitamine liposoluble est déjà augmentée dans nos formules en comparaison avec celles proposées par la HAS (31), mais ne semble cependant toujours pas suffisante pour limiter l'apparition d'une carence vitaminique (32).

Les services potentiellement concernés par la mise à disposition de ces mélanges de NP standardisés sont les services de néonatalogie, plus particulièrement la réanimation et les soins intensifs. Nous déterminerons avec les pédiatres de ces deux unités de soins le besoin de chaque type de poche qui correspondra à la couverture spécifique des besoins de leur patient.

2.2 Étape de production

2.2.1 Quelles solutions commerciales utilisées pour apporter sodium et phosphore ?

a. Questionnaire

Nous nous sommes questionnés sur les différents types de sodium et de phosphore utilisés pour produire des formules standards dans les différents centres hospitaliers.

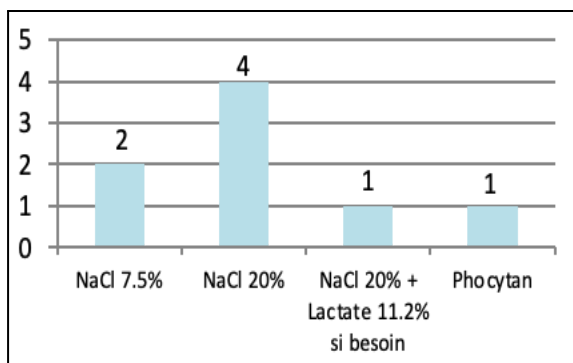


Figure 3 : Sources de sodium utilisées dans les différents centres

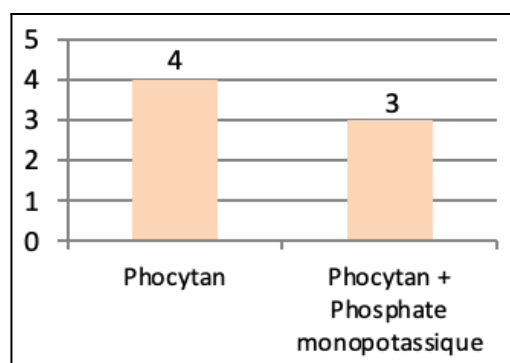


Figure 4 : Sources de phosphate utilisées dans les différents centre

NB : Nous n'avons pas pu obtenir une réponse à ces questions de la part de tous les centres répondeurs à notre questionnaire

Ces résultats montrent des pratiques variables d'un centre à l'autre. Sur le CHU de Bordeaux, nous utilisons actuellement le NaCl 20%, 500 mL et le Phocytan 0.33%, 100 ml.

Nous avons donc évalué le rapport bénéfice/risque concernant l'ajout de lactate de sodium et de phosphate monopotassique à la composition de nos formules standards en regard de notre expérience et de notre pratique. Le résumé de cette balance bénéfices/risques est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau XVI : Bénéfices/risques des ajouts de lactate de sodium et de phosphate monopotassique

	Bénéfices	Risques
Ajout de Lactate de sodium	- Diminution du risque d'apparition d'acidose hyperchlorémique	- Ajout d'un élément dans le montage engendrant un risque d'erreurs surtout si absence de logiciel certifié (en cours d'acquisition)
Ajout du Phosphate monopotassique	- Diminution des apports en sodium lié au Phocytan	- Ajout d'un élément dans le montage engendrant un risque d'erreurs surtout si absence de logiciel certifié (en cours d'acquisition) - Risque de précipitation phosphocalcique augmenté car sel inorganique

b. Référentiels

Il n'existe aucune recommandation concernant les moyens d'apporter le sodium et le phosphate dans la NP d'après les référentiels.

c. Propositions

L'ajout de lactate de sodium semble favorable sous couvert de l'acquisition d'un logiciel certifié pour la production et le contrôle des NP. L'adjonction de phosphate monopotassique apparaît intéressante mais présente cependant des risques de précipitation qu'il conviendra d'étudier.

En termes de contrôle physico-chimique, il faudra s'assurer que le changement de source de sodium n'altère pas les performances relatives à la reproductibilité et à la répétabilité des contrôles analytiques par spectrométrie d'émission atomique (33).

2.2.2 Configuration du montage des NPS

a. Questionnaire

Ensuite, l'éventualité de changer, ou non, de configuration de montage entre la production des NPI et celle des NPS a été questionnée. Il en ressort que la majorité des établissements producteurs de NPS gardent la même configuration de montage du semi-automate de production.

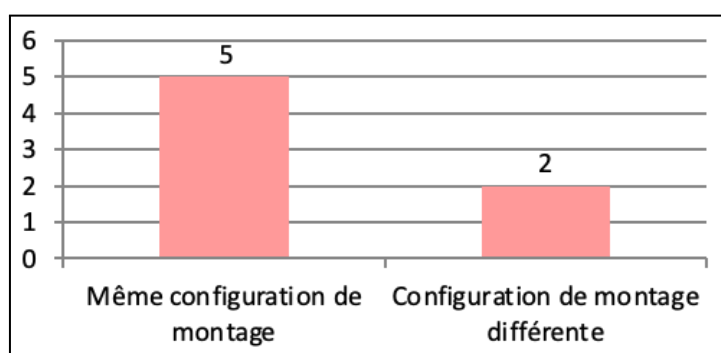


Figure 5 : Configuration de montage au niveau du semi-automate de production pour produire des NPS vs pour des NPI

NB : Nous n'avons pas pu obtenir une réponse à ces questions de la part de tous les centres répondeurs à notre questionnaire

b. Référentiels

Il n'y a pas d'information sur ce sujet dans les référentiels.

c. Propositions

A la lumière de l'analyse des réponses du questionnaire et selon notre expérience, la configuration du montage ne sera pas changée entre les différents modes de production. Effectivement, introduire une configuration différente est chronophage, à risque d'erreur et la balance bénéfice/risque de ce changement n'est pas favorable. Toutefois, cela ne signifie pas qu'aucun ajout de composant ne sera effectué, comme nous l'avons abordé ci-dessus.

2.2.4 Ordre d'introduction des micro et macronutriments

a. Questionnaire

Aucune question ne concernait l'ordre d'ajout des composants dans la poche de NP.

b. Référentiels

L'ordre d'introduction des composants dans la poche de nutrition a été vérifié selon les recommandations du projet de formulaire national pour les formules standards de NP, qui sera ensuite inscrit au formulaire national de la Pharmacopée française (29).

c. Propositions

L'ordre validé diffère de celui mentionné dans les recommandations. Toutefois les grands principes sont respectés, c'est à dire que le calcium et le phosphore sont ajoutés à distance l'un de l'autre, de sorte à éviter une précipitation phosphocalcique, et les conditionnements similaires sont également disposés à distance dans le montage pour limiter le risque de confusion (exemple : EPPI et Glucose).

2.2.5 Mode de fabrication

a. Questionnaire

Le mode de fabrication a été interrogé dans la question n°3. En effet, deux options étaient envisageables : Garder le mode préparation similaire à celui de NPI, c'est-à-dire en série, ou effectuer une préparation en lot suivie d'une répartition aseptique en poches filles. D'après le questionnaire, 70% des établissements ont choisi de produire leur NPS en série.

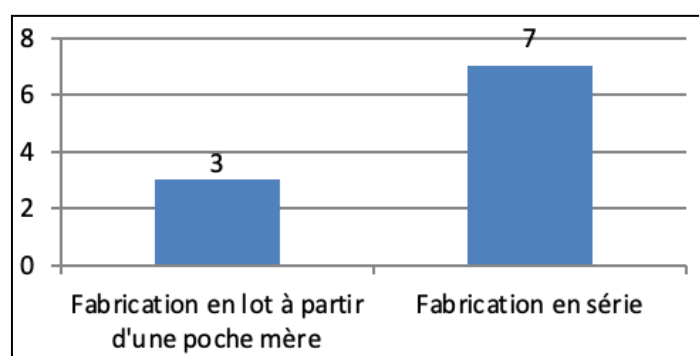


Figure 6 : Mode de production des NPS en place dans les centres hospitaliers

b. Référentiels

Il n'existe pas de recommandation concernant le type de fabrication à appliquer dans les référentiels.

c. Propositions

Une production en série présente l'avantage d'être une pratique déjà en place au CHU de Bordeaux. Il s'agit du mode de fabrication le plus utilisé et cela permet, en cas de non conformité physico-chimique d'une poche au sein de la production, de simplement la détruire sans nécessité de détruire systématiquement toutes les autres poches conformes de la série.

Par ailleurs, une production en lot engendre un changement nécessaire de configuration de montage entre les deux différents types de préparation de NP, et il convient de faire le calcul du flow factor propre à chaque formule de NPS si la répartition de la poche mère se fait avec l'automate.

En revanche, en cas de non-conformité microbiologique, toutes les poches de NP doivent impérativement être détruites, que la production ait été en série ou en lot.

2.2.6 Date limite d'utilisation (DLU)

a. Questionnaire

Le questionnaire nous offre un panorama sur la variabilité de DLU des différents centres hospitaliers, allant de 7 à 90 jours selon les réponses obtenues à la question n°10. Cette date doit également tenir compte de la présence, ou non, de vitamines dans les poches de NPS. En effet, certaines d'entre elles comme les vitamines C et E se dégradent rapidement lors du stockage et principalement en présence de lumière et d'air (3).

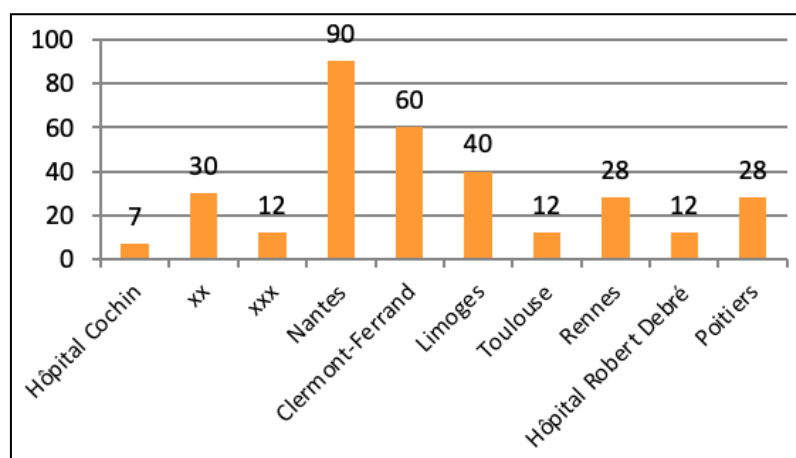


Figure 7 : DLU fixées dans les centres producteurs de NPS

NB : 2 centres hospitaliers ont répondu sans être identifiés

b. Référentiels

Il n'y a pas de date de péremption imposée dans les référentiels au sujet des préparations stériles de NP. Celle-ci doit être déterminée selon les études de stabilités physico-chimiques et microbiologiques dont la responsabilité de mise en œuvre incombe à chaque établissement producteur (28).

c. Propositions

Une étude de stabilité physico-chimique et microbiologique a été menée en interne par notre équipe en 2018 sur nos 4 formules standards définies précédemment. La date limite d'utilisation était proposée à 28 jours avant la dégradation du mélange. Nous validerons à nouveau ce point important avant la mise en place du circuit.

2.2.7 Conditionnement

a. Questionnaire

Aucune question du questionnaire concernant le conditionnement.

b. Référentiels

D'après les BPP (28), et plus précisément la ligne directrice n°1, le conditionnement primaire doit être stérile et apyrogène. Il doit être adapté au conditionnement de solution aqueuse pour perfusion, protégeant le contenu de toute altération induite par l'environnement. De même, le lieu de mise en conditionnement doit être précisé.

Selon une étude, les poches contenant de la nutrition parentérale doivent être protégées de la lumière. En effet, l'exposition à la lumière peut contribuer à la formation de peroxydes. De plus, la photoprotection de la poche de NP serait associée à une réduction de 30% de dysplasie broncho-pulmonaire (34).

De plus, l'IGAS mentionne dans son rapport, l'obligation de vérifier l'aspect visuel des poches de NP avant l'administration au patient (2).

c. Propositions

Il est proposé de conditionner les poches de NP à l'aide de poches stériles multicouches. En effet, en comparaison avec les poches monocouches, celles-ci présentent l'avantage de limiter le passage de l'air, contribuant ainsi à diminuer l'oxydation des vitamines (35).

La mise en conditionnement primaire doit être effectuée dans la ZAC, en classe A sous la hotte à flux laminaire, et le conditionnement secondaire serait mis en place dans la ZAC, en classe B, dans notre centre.

Un suremballage photoprotecteur doit être placé par-dessus la poche de NP au moment de l'administration afin de préserver la stabilité physico-chimique du mélange.

Il existe néanmoins des poches multicouches teintées dans la masse, offrant une protection vis à vis de la lumière et permettant de se dispenser de la mise en place d'une surpoche opaque. Cette alternative est intéressante car elle permet de supprimer une étape potentiellement à risque du circuit, et plus précisément à risque d'oubli, au niveau de l'administration des mélanges de NPP dans le service. En outre, cela permettrait aux IDE/PDE d'exercer plus facilement le contrôle visuel de la poche de NP avant et pendant administration, préconisé dans le rapport de l'IGAS (2).

2.2.8 Étiquetage

a. Questionnaire

Aucune question du questionnaire concernant l'étiquetage des poches de NP

b. Référentiels

Le projet de formulaire national recommande que l'étiquetage des NP comporte les informations ci-dessous (29) :

ETIQUETAGE L'étiquetage est conforme à l'article R.5121-146-2 du Code de la Santé Publique. Il comporte notamment : - le nom de la préparation : Formule n°2 « Termstart », - la forme pharmaceutique : « Solution de nutrition parentérale pour perfusion », - la quantité de chaque composant (dans les unités présentes dans la section DÉFINITION) ramenés au volume final de la préparation en millilitres, - la valeur de l'osmolalité, en milliosmoles par kilogramme, - la voie d'administration : « voie IV », - les mentions particulières : - o « Ne pas avaler » en caractère gras et noir sur fond rouge - o « Attention - Solution hypertonique » en caractères gras et noirs sur fond bleu clair, apposée perpendiculairement aux autres mentions - le numéro du lot de la préparation, - le numéro d'enregistrement de la préparation figurant sur le livre-registre ou dans le système informatisé, - la date limite d'utilisation de la préparation, - les précautions particulières de conservation de la préparation, - le nom et l'adresse de la pharmacie à usage intérieur ou de l'établissement pharmaceutique ayant réalisé la préparation, - le nom et l'adresse de la pharmacie à usage intérieur ayant dispensé la préparation (sur l'étiquette ou sur une contre-étiquette en cas de sous-traitance).

Figure 8 : Modèle d'étiquetage recommandé par le projet de formulaire national

Les dispositions des articles R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du CSP sont en accord avec les recommandations ci-dessus (36,37).

c. Propositions

En regard des référentiels existants, l'étiquetage de nos poches pourrait être revu. En effet, la mention "voie IV" doit clairement figurer sur l'étiquette.

A cet effet, nous pourrons éditer informatiquement les étiquettes par l'usage d'un logiciel certifié, actuellement en cours d'acquisition et qui sera déployé en 2025. Les modalités d'étiquetage et d'impression seront alors révisées dès lors que ce logiciel approprié sera mis en place et que la conformité de ces nouvelles étiquettes sera contrôlée et validée.

2.3 Dossier de lot

a. Questionnaire

Aucune question ne concernait le dossier de lot.

b. Référentiels

D'après les BPP : "Chaque préparation réalisée fait l'objet d'un dossier de lot fondé notamment sur les fiches issues du dossier de préparation. Il est constitué par la pharmacie qui réalise la préparation." (28).

c. Propositions

Nous avons élaboré un document de contrôle de lot en cours de production qui constitue actuellement la trame du dossier de lot. Celui-ci comporte les informations relatives aux matières premières utilisées, au conditionnement, à l'étiquetage, aux contrôles libérateurs physico-chimiques et microbiologiques, à l'échantillonnage, à la traçabilité des non-conformités survenues, à la traçabilité de destruction de poches de NP et à la libération pharmaceutique.

Le dossier de lot sera informatisé dès l'acquisition du logiciel BP'Prep. L'ordonnancier des poches de NP produites y sera également joint et sera édité par ce même outil informatique. La traçabilité du suivi de température lors du transport des poches de NP vers les services et le retour de la traçabilité de dispensation y seront adjoints.

Ce document de contrôle de lot en cours de production est disponible en annexe 3.

2.4 Contrôles

2.4.1 Contrôles physico-chimiques

a. Questionnaire

Il existe plusieurs contrôles physico-chimiques à effectuer pour valider la conformité des mélanges de NP. Les centres hospitaliers de France ont été questionnés, aux questions n°4, 5, 6 et 7 sur les contrôles effectués au sein de leur établissement.

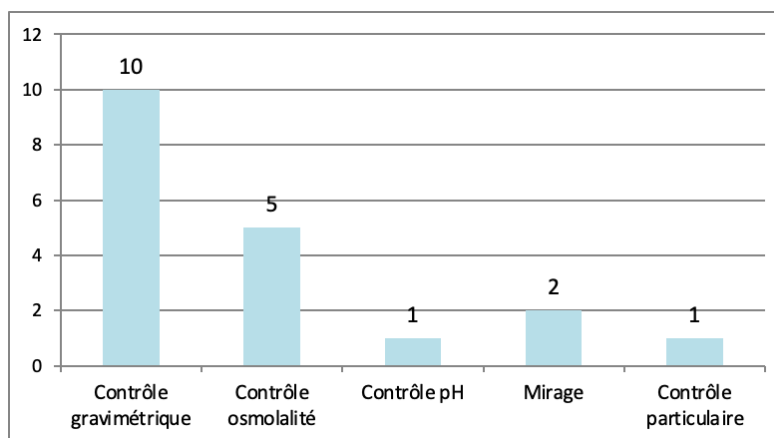


Figure 9 : Répartition des différents contrôles physico-chimiques sur les NPS effectués dans les centres hospitaliers

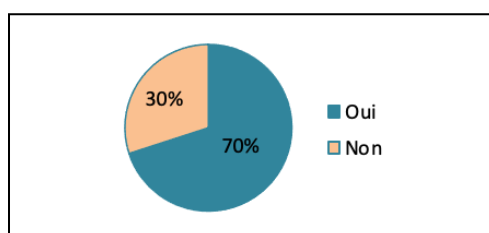


Figure 10 : Proportion de centres hospitaliers effectuant un contrôle analytique systématique pour chaque poche de NPS produite

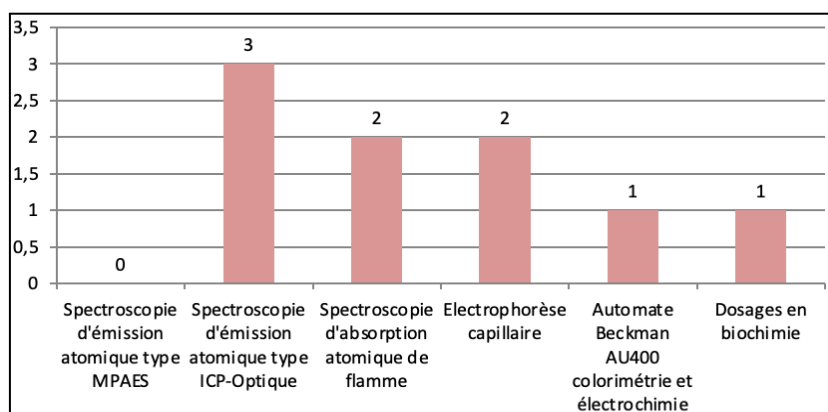


Figure 11 : Répartition des différentes techniques analytiques employées dans les centres hospitaliers

NB : Nous n'avons pas pu obtenir une réponse à ces questions de la part de tous les centres répondeurs à notre questionnaire

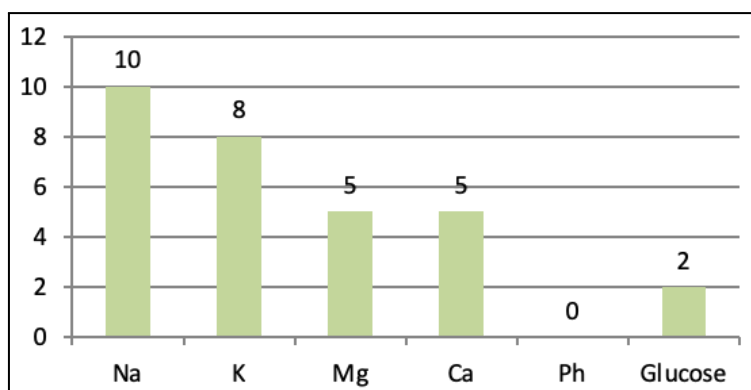


Figure 12 : Répartition des dosages analytiques par micro et macronutriments effectués dans les centres hospitaliers

Ces résultats révèlent que le contrôle gravimétrique est pratiqué dans tous les centres. Parmi ceux qui produisent en série, seulement 70% d'entre eux effectuent un contrôle analytique sur chaque poche produite. Nous remarquons également que le type de contrôles physico-chimiques en place et le type de méthode de contrôle analytique varie selon les établissements.

En ce qui concerne le dosage des électrolytes, il est important de remarquer que parmi les différents cations dosés, le seul dosé systématiquement est le sodium.

b. Référentiels

Il n'existe pas de recommandation formelle dans les référentiels publiés à propos du choix de la méthode de contrôle analytique à appliquer. Néanmoins, des contrôles analytiques doivent être mis en œuvre, et donc chaque PUI prend ses responsabilités en regard du type et de la pertinence du choix des éléments qu'elle va contrôler.

On trouve cependant des recommandations au sujet des contrôles analytiques à effectuer concernant le dosage des électrolytes qui se situent dans le projet de formulaire national pour les formules standardisées de NP, spécifiant qu'il est recommandé de doser le sodium, le potassium, le magnésium et le calcium dans un échantillon de chaque poche de NP fabriquée (29).

c. Propositions

Nous proposons de réaliser le contrôle gravimétrique et l'osmolalité pour la fabrication des poches de NPS. Ces contrôles sont déjà instaurés en routine pour la production des NPI. Ainsi, le contrôle gravimétrique est réalisé par le semi-automate de production et l'osmolalité est mesurée au laboratoire de contrôle.

Les électrolytes suivants, d'importance physiopathologique majeure, sodium, potassium, calcium et magnésium, sont également contrôlés en routine. En effet, une erreur dans la concentration de ces électrolytes pourrait présenter des conséquences physio-pathologiques sévères chez les prématurés. C'est pour cela qu'il est nécessaire de réaliser un contrôle analytique pour chaque poche de NP produite. Ces dosages sont effectués au laboratoire de

contrôle par une méthode validée selon les normes ICH et qui repose sur la spectroscopie d'émission atomique de type MPAES.

Le dosage du glucose n'est pas effectué car ce macronutriment n'est pas adapté au spectromètre de masse MPAES, car présent en trop grande concentration. De plus, il s'agit du composé le plus osmotique présent dans la NP. Ainsi, en cas de concentration non conforme, celle-ci peut être détectable dans la valeur de l'osmolalité du mélange (3).

Nous avons également pensé à intégrer le contrôle visuel des préparations parmi les contrôles libératoires à effectuer. En effet, le mirage permet d'évaluer l'aspect qualitatif du contenu de la préparation par examen macroscopique, dans l'objectif de détecter la présence éventuelle de précipités ou l'existence d'une déstabilisation de l'émulsion lipidique (3).

Les recommandations concernant l'inspection des particules dans les préparations parentérales sont précisées dans le chapitre 2.9.20 de la Pharmacopée Européenne (38).

Nous réfléchissons donc à instaurer ce contrôle au moment de la libération des poches de NPS et lors de leur dispensation, sous réserve que celles-ci ne soient pas recouvertes par un suremballage photoprotecteur opaque.

2.4.2 Contrôle microbiologique

a. Questionnaire

Il existe plusieurs méthodes pour réaliser le contrôle microbiologique. La méthode de détection microbiologique mise en application au CHU de Bordeaux est une méthode de microbiologie rapide aussi nommée Bact/Alert, et commercialisée par le laboratoire Biomérieux. D'après les résultats de la question n°8, celle-ci est appliquée dans 80% des centres interrogés.

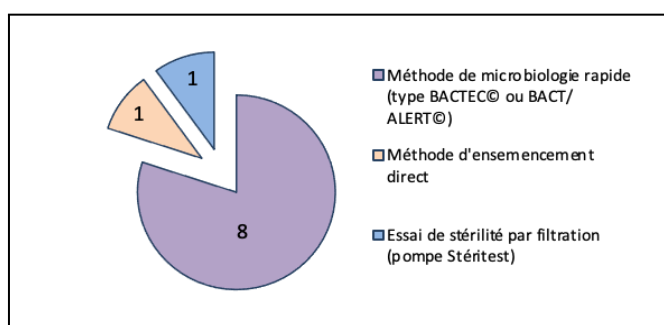


Figure 13 : Répartition des techniques de contrôle microbiologique employées dans les centres hospitaliers

b. Référentiels

La méthode Bact/Alert répond aux exigences de la Pharmacopée européenne, et plus précisément aux chapitre 5.1.6 (39) qui se rapporte aux méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique et 2.6.1 (40) qui concerne la stérilité. Dans ce dernier, il est spécifié que si la série produite contient 100 unités ou moins, l'essai de stérilité est à réaliser sur 10% de la production et au minimum sur 4 préparations.

De ce fait, si la taille de la série produite est inférieure ou égale à 40 unités, il faudra effectuer l'essai de stérilité sur 4 poches de NP.

Il convient également de constituer une échantillothèque, selon les BPP (28) : “Les échantillons sont conservés dans les conditions prévues pour la préparation pendant une durée au moins égale à leur date de péremption augmentée d'un an, sauf exception justifiée.”

c. Propositions

Cette méthode de détection microbiologique permet d'obtenir les résultats du test de stérilité en 5 jours. Ce résultat n'est donc pas libératoire pour les poches de NPI car celles-ci sont préparées extemporanément, dispensées et administrées dans les heures suivant la fabrication. En revanche, nous pensons appliquer cette méthode pour contrôler la production des NPS, devenant ainsi un contrôle libératoire après réception des résultats définitifs du test de stérilité pour chaque série produite.

Pour le moment, les contrôles microbiologiques sont effectués dans le service de bactériologie. Toutefois, ces contrôles pourront être internalisés dès l'acquisition d'un automate de microbiologie rapide de type Bact/Alert à la PUI.

Compte tenu de la dégradation des échantillons à long terme, une conservation supérieure à un voire deux mois ne semble pas justifiée. De plus, si une demande d'investigation est effectuée, elle sera faite dans les jours suivant l'administration de la NP. Nous proposons donc de conserver les échantillons sur une période d'un mois ajoutée à la date de péremption, ce qui correspond à $28 + 28$ soit 56 jours, si nous définissons officiellement cette DLU pour nos poches de NPS.

2.5 Stockage

2.5.1 Quarantaine

a. Questionnaire

La durée de la quarantaine des poches de NP en attente de libération a été demandée à la question n°9.

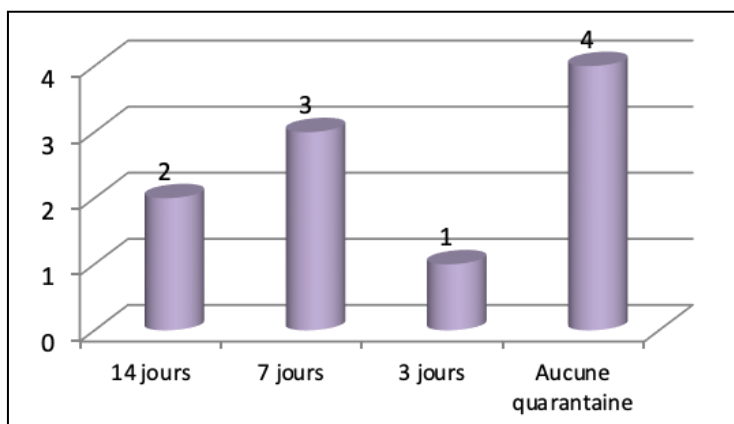


Figure 14 : Durée de quarantaine des poches de NPS après production, instaurées dans les centres hospitaliers

On peut constater que la moitié des centres interrogés a fait le choix d'une libération anticipée, avec des contrôles microbiologiques non libératoires (4 qui n'appliquent pas de quarantaine et 1 centre qui libère les NPS avant les résultats définitifs du Bact/Alert en 3 jours au lieu de 5).

b. Référentiels

Il n'y a pas d'information concernant une durée minimale de quarantaine à respecter dans les référentiels. En effet, dans certains centres, celle-ci n'est pas appliquée.

c. Propositions

Comme évoqué ci-dessus dans la partie "contrôle microbiologique", les résultats de la microbiologie rapide sont délivrés sous 5 jours. De cette façon, une quarantaine des poches fabriquées doit être mise en place, le temps d'obtenir ces résultats définitifs.

Les poches de NPS en attente de libération et celles libérées pharmaceutiquement doivent être stockées dans des emplacements clairement identifiés et distincts afin d'éviter toute confusion et de prévenir une erreur dans le circuit de dispensation.

2.5.2 Modalités de stockage avant libération

a. Questionnaire

Les modalités de stockage des NP en attente de validation des contrôles microbiologiques et physico-chimiques ont été sollicitées à la question n°11.

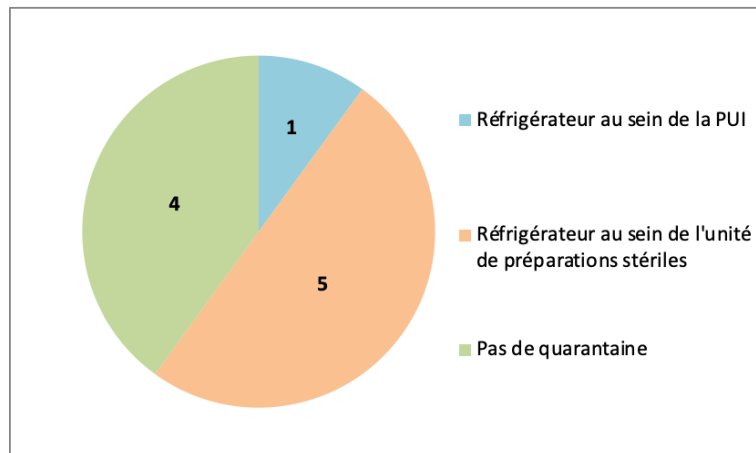


Figure 15 : Modalités de stockage des NPS en quarantaine, en attente de validation des contrôles microbiologiques et physico-chimiques dans les centres hospitaliers

On peut constater que dans 50% des établissements de santé, le stockage est réalisé au sein de l'unité de préparation stériles. Nous remarquons également qu'aucun établissement ne stocke leurs poches de NPS à température ambiante.

b. Référentiels

Un stockage conforme doit répondre à ces 3 points : accessibilité, sécurisation et suivi de température.

La conservation des poches de NPS doit être effectuée entre 2-8°C et à l'abri de la lumière (2).

Selon le rapport de l'IGAS de 2015 (2), le réfrigérateur contenant des préparations telles que des nutriments parentéraux, doit être équipé d'un suivi de température avec un système d'alarme centralisée et une qualification régulière des sondes.

De plus, les poches de NP doivent être rangées selon la règle de rangement FIFO (First In First Out).

c. Propositions

Dans la nouvelle URC, nous proposons de stocker les poches de NP au niveau de la zone de contrôle de l'UPS, dans un réfrigérateur équipé d'un suivi de température avec report centralisé des alarmes sur un logiciel certifié.

2.5.3 Modalités de stockage après libération

a. Questionnaire

Les prérequis au stockage des poches de NP après validation des contrôles microbiologiques et physico-chimiques ont été questionnés à la question n°12.

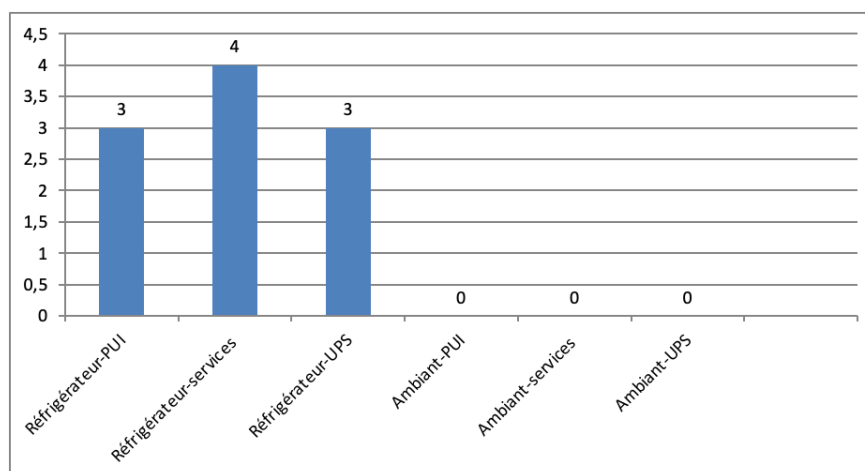


Figure 16 : Modalités de stockage des NPS hors quarantaine, après validation des contrôles microbiologiques et physico-chimiques dans les centres hospitaliers

Ces résultats nous permettent d'observer qu'aucun centre hospitalier produisant des NPS ne stocke leurs poches à température ambiante. De plus, dans 4 centres sur 10, les préparations sont stockées directement dans les services de soins (dont un centre qui pratique la sous-traitance et qui envoie les poches de NPS aux services destinataires dès la libération pharmaceutique effectuée).

b. Référentiels

Les recommandations concernant les modalités de stockage après libération pharmaceutique sont identiques à celles du stockage des NP avant libération.

c. Propositions

Nous proposons de stocker les NPS dans la chambre froide de la PUI, à un emplacement identifié ou dans un réfrigérateur dédié équipé d'une sonde thermique, à l'abri de la lumière. Ce lieu de stockage permettra de faciliter la dispensation globale en dehors des heures ouvrables, contribuant à éviter le recours à l'administration de nutrition parentérale avec AMM, qui ne contient pas les apports spécifiques aux nouveau-nés.

Il sera alors nécessaire de former de manière adéquate les internes en pharmacie, ainsi que les préparateurs, à la dispensation de ce type de préparation.

Les conduites à tenir en cas de demande de poche de NPS ou en cas d'excursion de température devront être intégrées au plan de formation de garde afin de sécuriser la dispensation et l'administration en dehors des heures ouvrables.

2.5.4 Stockage dans les services de soins

a. Questionnaire

Aucune question ne concernait les modalités de stockage dans les services de soins.

b. Référentiels

Les recommandations concernant les modalités de stockage sont les mêmes que pour le stockage des NP avant et après la libération.

c. Propositions

Le stockage des poches de nutrition doit se faire dans un réfrigérateur du service de soins, équipé d'une sonde thermique et d'un système d'alarme centralisée permettant un suivi de température, et en suivant la règle de rangement FIFO.

2.6 Dispensation

2.6.1 Modalités de dispensation

a. Questionnaire

Il a été demandé à la question n°17, si une dispensation globale, nominative ou les 2 est/sont appliquées dans les autres centres. La grande majorité des centres hospitaliers dispensent leurs préparations de manière globale et un centre pratique uniquement la sous-traitance. Néanmoins, la dispensation nominative est en place dans 2 centres sur 10, en parallèle de la dispensation globale.

Par ailleurs, à la question n°18, ils ont été interrogés sur le fonctionnement de leur circuit en dehors des heures ouvrables. Aucune tendance ne ressort parmi les réponses qui sont variables.

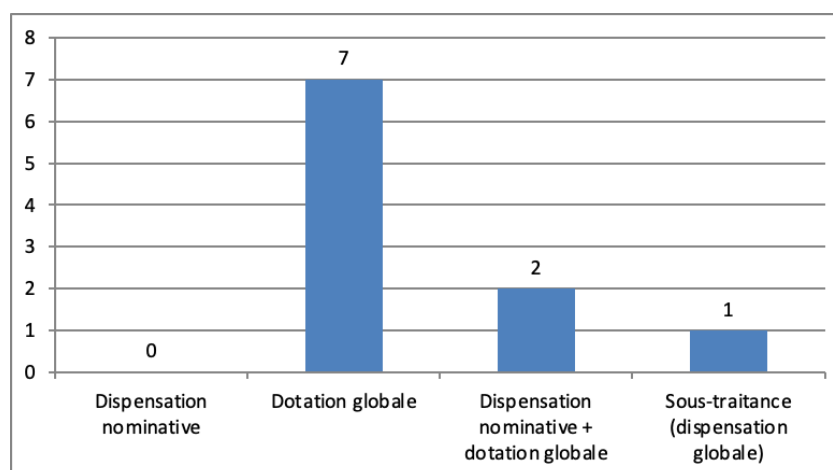


Figure 17 : Modalités de dispensation des NPS dans les centres hospitaliers

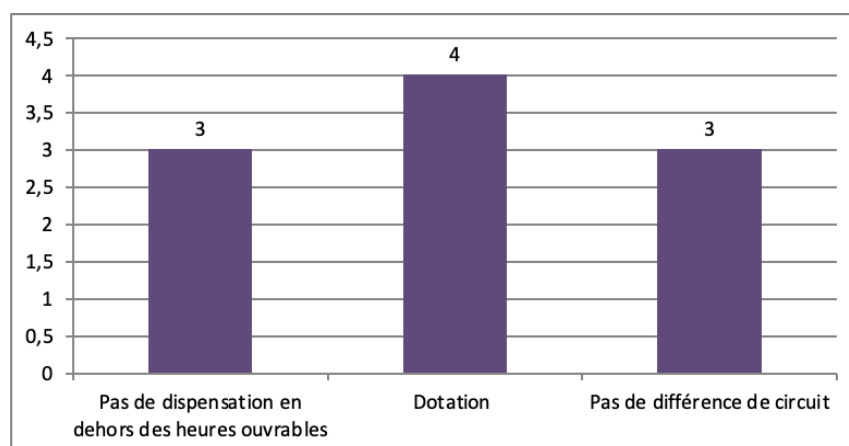


Figure 18 : Modalités de dispensation des NPS en dehors des heures ouvrables dans les centres hospitaliers

b. Référentiels

Il n'y a pas d'informations concernant la dispensation des poches de NP dans les référentiels.

c. Propositions

Les deux types de dispensation envisageables sont les suivants : nominative et globale.

Les avantages et inconvénients de ces 2 modes de dispensation, associés ou non, selon nos 3 propositions, ont été récapitulés dans le tableau XVII ci-dessous :

Tableau XVII : Avantages et inconvénients des modes de dispensation globale et nominative

Options de dispensation	Avantages	Inconvénients
Dispensation nominative	- Traçabilité nominative sans délai	- Temps RH nécessaire pour traiter toutes les dispensations nominatives - Pas de poches de NPS disponibles après la fermeture de l'URC
Dispensation nominative + globale tous les jours	- Traçabilité nominative sans délai des poches dispensées de manière nominative - Mise à disposition de NPS en dehors des heures ouvrables par la dispensation globale	- Traçabilité nominative <i>a posteriori</i> de la dispensation globale
Dispensation globale	- Mise à disposition de NPS en dehors des heures ouvrables	- Traçabilité nominative <i>a posteriori</i> de la dispensation

La dispensation nominative permet d'assurer, sans délai, une traçabilité des poches dispensées en termes de patient et de service. Ainsi, cela contribue à limiter le risque d'erreur d'administration de la mauvaise formule et le risque d'erreur de patient. Nous pensons donc dispenser nos poches de NPS de manière nominative.

La dispensation globale, elle, ne permet pas de connaître dans l'immédiat le patient receveur de la préparation, seulement le nombre de poches dispensées et pour quel service elles sont destinées. D'où la nécessité de la traçabilité d'administration, dont les contraintes et pré requis diffèrent, comme nous l'aborderons ultérieurement.

Un des intérêts de la mise à disposition de formules standards est de couvrir les besoins nutritionnels des prématurés et d'éviter de supplémenter en dérivation des mélanges industriels, en dehors des heures ouvrables de la PUI. Nous proposons donc de dispenser également les poches de NPS de manière globale, en plus des dispensations nominatives, selon un système de dotation dans les services. Nous verrons par la suite que ce système nécessite l'instauration de contrôles réguliers au sein des unités de soins.

Comme mentionné dans la partie "Modalités de stockage après libération", la dispensation globale des poches de NPS pourra également être effectuée en dehors des heures d'ouverture si nécessaire, grâce au stockage des poches de NPS à la PUI et à la formation des internes de garde.

La dispensation, de manière générale, semble plus sécuritaire si elle est réalisée informatiquement, soit à l'aide de l'un de nos logiciels déjà installés, ou bien par l'acquisition de notre logiciel certifié en termes de préparations de nutriments parentéraux (BP'Prep/Péan). Le cas échéant, par défaut, elle sera effectuée par papier.

2.6.2 Modalités de traçabilité de dispensation

a. Questionnaire

Concernant la dispensation, les établissements de santé ont été interrogés à la question n°19 sur leur modalité de traçabilité.

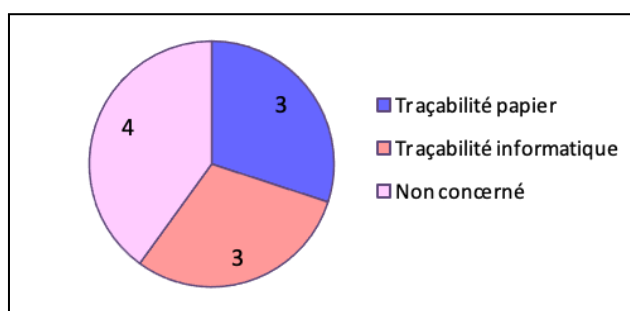


Figure 19 : Modalités de traçabilité de dispensation dans les centres hospitaliers

Il y a donc autant de centres effectuant une traçabilité papier qu'une traçabilité informatique. On remarque également que 4 centres ne tracent pas la dispensation des mélanges de NP.

b. Référentiels

D'après la recommandation n°32 du rapport de l'IGAS (2), il faut : "Faire réaliser par les pharmaciens, la traçabilité complète des préparations délivrées". Que cette traçabilité soit effectuée manuellement ou informatiquement n'est pas mentionné.

c. Propositions

Une traçabilité informatique semble préférable à une traçabilité manuelle, dans la mesure du possible. Nous proposons donc de tracer la dispensation sur un support informatique adapté. Le logiciel utilisé sera défini suivant les capacités techniques et les outils informatiques qui seront mis à notre disposition. Afin de sécuriser la traçabilité de la dispensation des préparations, des sessions de formations des différents professionnels de l'équipe pharmaceutique seront effectuées.

Par ailleurs, l'attribution nominative de la dispensation globale devra être effectuée par les puéricultrices (PDE) ou par les IDE, pour être conforme à la recommandation de traçabilité de l'administration des MNP standardisés. En effet, cet acte de traçabilité d'administration d'un médicament est un acte sous la responsabilité des IDE/PDE.

2.7 Acheminement

2.7.1 Acheminement de l'UPS à la PUI

a. Questionnaire

Aucune question ne concernait le transport de l'UPS à la PUI, c'est un circuit spécifique à la localisation de l'URC au CHU de Bordeaux.

b. Référentiels

Selon le rapport de l'IGAS (2), il faut "rendre le temps de transport des poches de NP le plus court possible et dans le respect de la chaîne du froid avec la traçabilité de la température de conservation."

c. Propositions

Les conditions d'acheminement depuis l'UPS vers la PUI dépendent de la localisation de la nouvelle UPS. Il est très probable que celle-ci soit située dans la PUI, à l'étage, ou dans un bâtiment accolé. Ainsi, les poches de NPS libérées pharmaceutiquement seront directement transportées et stockées dans une chambre froide de la pharmacie.

Toutefois, si la nouvelle URC est finalement localisée à distance de la pharmacie, il conviendra alors de transporter les poches de NPS libérées à l'aide d'un contenant réfrigéré, qualifié et équipé d'un suivi de température.

Il faudra donc définir l'organisation définitive en termes d'acheminement vers la PUI. Soit le transport sera à la charge de la logistique et/ou des liaisons médicales si l'URC est éloignée de la PUI, soit cela sera effectué par l'équipe pharmaceutique si l'URC est proche ou même, à l'intérieur de la PUI.

2.7.2 Acheminement vers les services de soins

a. Questionnaire

D'après les réponses de la question n°13, 90% des centres ont recours à un contenant réfrigéré ou isotherme, seul un hôpital transporte les NPS dans un contenant à température ambiante et seulement un centre hospitalier enregistre les courbes de température actuellement.

b. Référentiels

La recommandation relative au transport des NP est similaire à celle de l'acheminement de l'UPS vers la PUI.

c. Propositions

Il a été convenu d'utiliser un contenant qualifié et équipé d'un suivi de température avec une traçabilité de ce suivi (manuel ou informatique de préférence).

Les poches doivent être acheminées dans un délai compatible avec les capacités techniques du contenant.

Afin de permettre la traçabilité ultérieure de la réception des poches de NPS dans les services de soins, il est nécessaire soit de disposer un bon de dispensation qui mentionne les numéros d'ordonnancier des poches dispensées dans le contenant, qui sera à signer par l'IDE/PDE qui les réceptionnera, et à retourner à l'URC, soit de mettre en place un système de puce de transport encodée qui contribuera à observer que les poches de NPS ont bien été acheminées dans le service souhaité.

Il faudra enfin définir avec la logistique et/ou les liaisons médicales, les meilleures modalités de transport afin d'être conforme aux exigences réglementaires (notamment en dehors des heures ouvrables).

2.7.3 Réception dans les services de soins

a. Questionnaire

La question n°14 a permis d'obtenir les résultats suivants :

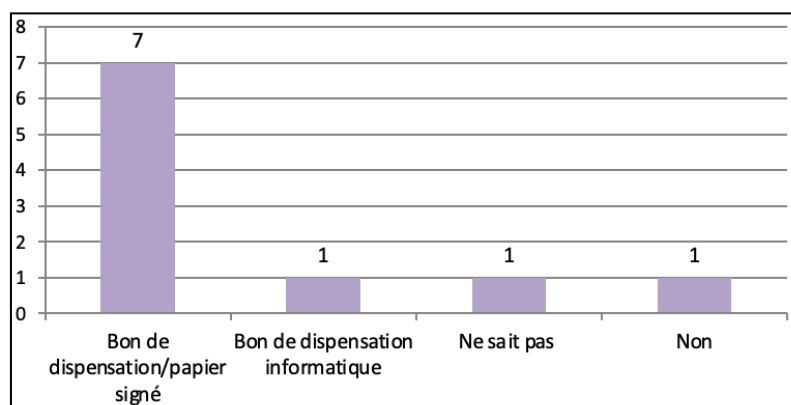


Figure 20 : Modalités de traçabilité de la réception des NPS dans les services de soins des centres hospitaliers

Le graphique indique ici que dans 7 centres sur 10, la traçabilité de la réception dans les services est effectuée à l'aide de documents papier. Seul un établissement applique une traçabilité informatisée.

b. Référentiels

Il existe plusieurs recommandations dans le rapport de l'IGAS (2) concernant les modalités de réception des poches de NP :

- Recommandation n°31 : “Confier la réception et le rangement des poches de NP dans des dispositifs de stockage, à la pharmacie ou en unités de soins, à des personnels qualifiés, désignés et formés.”
- Recommandation n°32 : “Faire réaliser, par les pharmaciens, la traçabilité complète des préparations délivrées.”

c. Propositions

Comme expliqué précédemment dans la partie “Acheminement vers les services de soins”, nous proposons soit de tracer la réception des poches de NPS à l'aide d'un bon de dispensation signé et retourné à l'URC dans le contenant de transport, soit d'instaurer un système de puces encodées. Cette deuxième option semble plus sécuritaire, cependant elle n'est pas encore disponible actuellement au CHU de Bordeaux, par manque de moyens. Son acquisition dans le cadre d'une autre activité (traçabilité des préparations stériles sur un des autres sites de production du CHU) est en cours de réflexion, ce qui pourrait permettre d'envisager une seconde application de cet outil.

Ainsi, le personnel des services de soins devra être habilité par un représentant de l'encadrement médical ou médico-technique, sur la base de documents rédigés et validés. L'objectif de cette habilitation est de valider l'aptitude à vérifier la concordance entre la commande et les produits réceptionnés, le suivi de température lors de l'acheminement et la péremption des poches. Il conviendra d'instaurer une attestation de lecture des documents qualifiés concernant les modalités de réception, transport et stockage des NP, ainsi qu'une attestation de présence à la formation.

Par ailleurs, la preuve de dispensation correctement renseignée ainsi que l'attestation d'une température de transport conforme, seront ensuite conservées informatiquement dans le dossier de contrôle de production de la série.

2.8 Dotation

2.8.1 Contrôle des dotations dans les services : Qui, quand et comment ?

a. Questionnaire

Les réponses aux questions n°20, 21 et 22 nous ont permis de constater que le contrôle des dotations de NP est effectué dans la majorité des cas par les IDE/PDE des services de soins.

Pour 3 centres hospitaliers, ce type de contrôle n'a pas été mis en place, dont un CH qui réalise seulement de la sous-traitance. La fréquence de ces contrôles varie de mensuelle à quotidienne. Parmi les établissements effectuant un contrôle des dotations de NPS dans les services, 6 n'ont pas précisé quelles sont les modalités de vérification.

Nous pouvons donc supposer que les dotations ne sont pas supervisées par l'équipe pharmaceutique au sein des unités de soins. Néanmoins, dans un des centres hospitaliers, un PPH se rend quotidiennement dans les services.

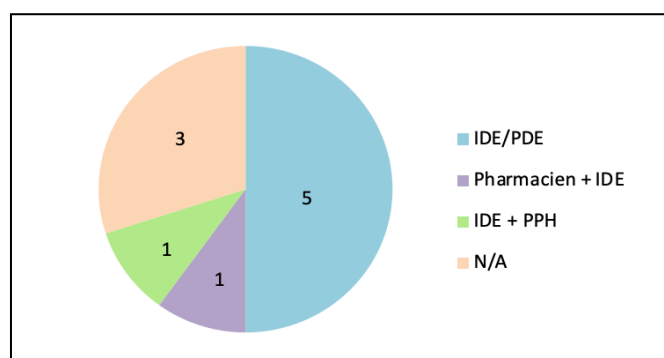


Figure 21 : Attribution des contrôles de dotation de NPS dans les centres hospitaliers

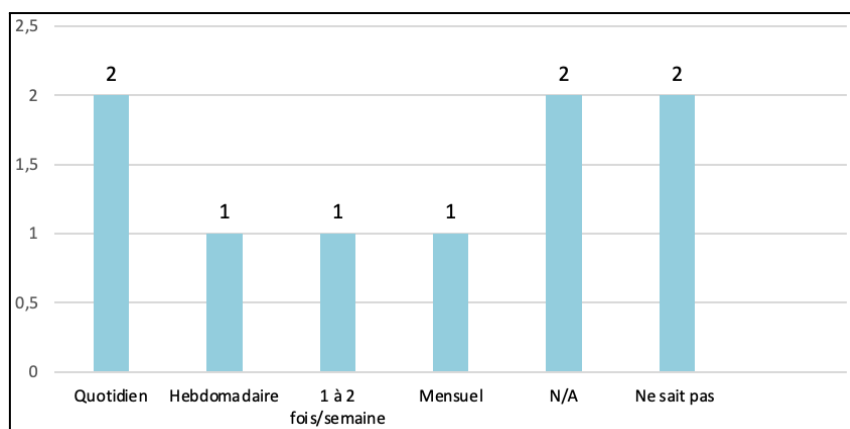


Figure 22 : Fréquence des contrôles de dotations de NPS dans les centres hospitaliers

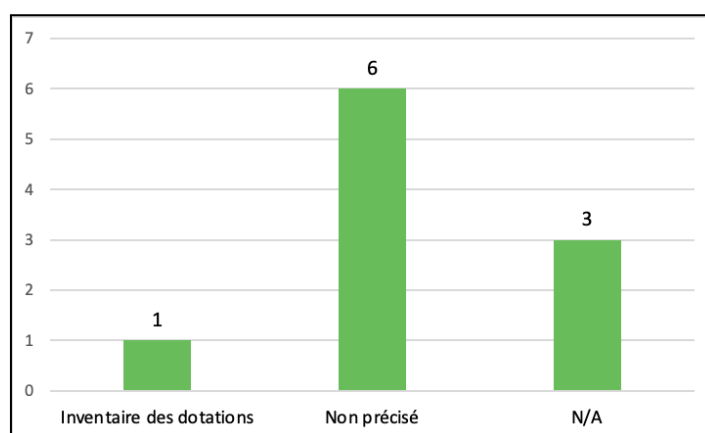


Figure 23 : Modalités de contrôle des dotations de NPS dans les centres hospitaliers

b. Référentiels

Selon la recommandation du rapport de l'IGAS (2), il est recommandé d'augmenter le temps de présence pharmaceutique au sein des services. Cela permet la création de liens avec le service, une meilleure entente et une communication ayant pour but la sécurisation de la prise en charge.

Concernant la fréquence de ces contrôles, il est recommandé qu'elle soit la plus régulière possible.

c. Propositions

Comme vu précédemment, il existe deux types de dispensation : globale et nominative. Si nous retenons la dispensation globale, les contrôles de dotations devront être instaurés de la sorte :

- Qui ? Les PPH de l'UPS qui seront habilités pour cette mission,
- Quand ? 3 fois par semaine au minimum,

- Comment ? Contrôler la quantité de chaque formule, le conditionnement, la péremption et le stockage entre 2-8°C.

Ces contrôles de dotation dans les services de soins seront tracés à l'aide d'un document qualité valide, et numérisés afin d'être conservés.

2.8.2 Comment et quand renouveler les dotations ?

a. Questionnaire

Il a été demandé à la question n°23, comment les dotations sont renouvelées dans un premier temps :

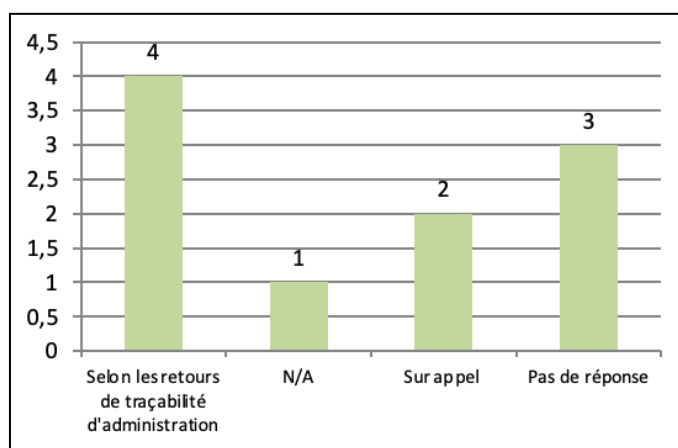


Figure 24 : Modalités de renouvellement des dotations de NPS dans les centres hospitaliers

Nous pouvons observer que la majorité des centres qui ont répondu utilisent la traçabilité d'administration des poches comme support de renouvellement des dotations.

Ensuite, il a été demandé à quelle fréquence ces renouvellements sont effectués :

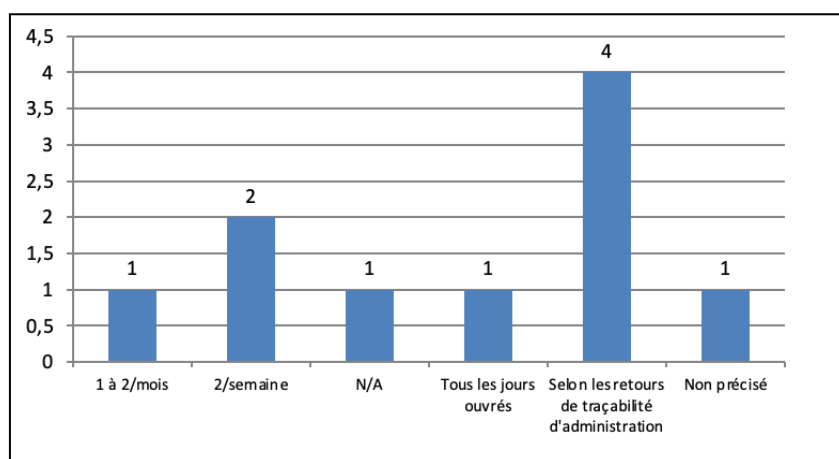


Figure 25 : Fréquence du renouvellement des dotations de NPS dans les centres hospitaliers

Les réponses sont variables, mais là encore, la fréquence de renouvellement des dotations se fonde sur les retours de la traçabilité d'administration.

b. Référentiels

Pas d'information dans les référentiels concernant le renouvellement des dotations.

c. Propositions

Nous proposons de ce fait de renouveler les dotations en se fondant sur le retour de la traçabilité des poches de NPS administrées. La dispensation des mélanges standards pourra également être reconduite, si nécessaire, à la suite du contrôle de dotation dans les services de soins. En effet, nous suggérons de définir différents seuils de stocks pour homogénéiser les pratiques. Un stock de roulement devra être défini pour chaque formule et service ciblés, permettant ainsi de déclencher un réassort programmé. De même, un stock critique sera déterminé pour permettre le déclenchement d'un réapprovisionnement de NPS en urgence.

2.9 traçabilité de l'administration du MNP standardisé

a. Questionnaire

Les données de la question n°16 ont démontré que l'administration est tracée informatiquement dans 4 centres sur 10 (40%), contre 5 centres sur 10 (50%) au sein desquels elle est tracée sur papier dans le dossier du patient. Un seul centre n'a pas renseigné les modalités de la traçabilité d'administration.

b. Référentiels

D'après le rapport de l'IGAS (2), plus spécifiquement, la recommandation n°13, il faut "Inscrire systématiquement dans le dossier patient le numéro d'identification de la poche administrée".

c. Propositions

De ce fait, il faudra veiller à bien noter le numéro d'ordonnancier de la poche de NPS administrée dans le dossier patient. La traçabilité de l'administration sera informatisée dès lors que le logiciel BP'Prep/Péan sera installé, ou sur un autre logiciel si celui-ci semble plus adapté. Cependant, il est également possible d'effectuer une traçabilité papier sur un document de traçabilité approprié.

2.10 Prescription du MNP standardisé

a. Questionnaire

D'après les réponses de la question n°15 : 60% des centres hospitaliers prescrivent la nutrition parentérale de manière informatisée. Toutefois, un CHU utilise un progiciel local, comme le CHU de Bordeaux actuellement, et dans deux autres établissements, les commandes de poches se font par téléphone.

b. Référentiels

La prescription informatisée à l'aide d'un logiciel commercialisé et certifié est considérée comme le moyen de prescrire le plus sécuritaire, et est recommandée dans le rapport de l'IGAS (2). Cela permet notamment d'éviter la retranscription des données qui représente une grande source d'erreur.

c. Propositions

Dès lors qu'un logiciel certifié sera disponible au CHU de Bordeaux, tel que le logiciel Péan, rattaché au logiciel BP'Prep, ou directement sur BP'Prep, la prescription se fera par voie informatique afin de sécuriser les prescriptions de nutrition parentérale.

2.11 Non conformités du circuit de mise à disposition des NPS

a. Questionnaire

Les établissements de santé ont été interrogés aux questions n°24 et n°25 sur les non conformités ou les événements indésirables associés au circuit de production qu'ils ont pu rencontrer depuis la mise à disposition des NPS. Il leur a également été demandé en quoi ces non conformités consistaient.

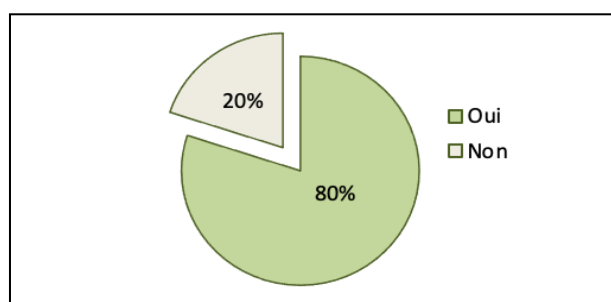


Figure 26 : Proportion des centres hospitaliers ayant rencontrés des non-conformités dans le circuit des NPS

Il ressort que 80% d'entre eux ont effectivement remontés des non conformités, telles qu'une excursion de température, une poche perfusée périmée, une poche percée ou encore des problèmes de transport.

b. Référentiels

Il n'y a pas d'information dans les référentiels en regard des modalités de gestion des non conformités dans le cadre de la mise à disposition de NPS.

c. Propositions

Concernant la gestion de la survenue des non conformités de notre circuit, nous proposons, dans un premier temps, de déclarer chaque non conformité à l'aide de l'outil informatique de déclaration des non conformités disponible sur Sharepoint. Ce dernier est notre outil interne de management de l'architecture documentaire de notre système d'assurance qualité. Dans un

second temps, nous envisageons de suivre ces non conformités en effectuant une revue des erreurs lors de réunions CREX trimestrielles en comité pluridisciplinaire.

En effet, le CREX est une méthode d'analyse des risques *a posteriori*, qui consiste à inspecter les événements indésirables apparus sur une période donnée, à en choisir un, jugé le plus critique, et à investiguer les causes de son apparition afin d'élaborer, en réunion multidisciplinaire, des actions correctives pour limiter sa résurgence. En ce qui concerne la gestion *a priori* des risques, nous allons l'aborder dans la partie IV suivante.

Partie IV - Analyse de risque basée sur la méthode AMDEC

La mise en place de ce nouveau circuit de mise à disposition de nutrition parentérale standard nous a amenés à nous questionner sur les éventuels risques qui peuvent apparaître tout au long des différentes étapes de ce processus. C'est dans l'intention de sécuriser le mieux possible notre circuit que nous avons décidé de mener une analyse des risques, fondée sur la méthode de gestion des risques *a priori*, dénommée méthode AMDEC, et de proposer un plan de minimisation des risques.

1. Objectif et déroulement d'une analyse de risque selon la méthode AMDEC

Une analyse de risque *a priori* du circuit a été menée afin de cibler les modes de défaillances potentiels et d'établir leur criticité. Celle-ci a été adaptée d'après l'analyse réalisée pour le circuit des NPI en 2016, pour prendre en compte les évolutions techniques et réglementaires du circuit des NPS (41).

1.1 Définition et objectif de la méthode AMDEC

La méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité) est une méthode d'analyse de risque *a priori*, réalisée au sein d'une équipe pluridisciplinaire et qui consiste à passer en revue chaque étape d'un circuit afin d'en déterminer les potentiels dysfonctionnements.

En réponse au rapport de l'IGAS ayant démontré les déficiences du processus de production des nutriments parentéraux (2), il a été décidé au CHU de Bordeaux, de mener une analyse des risques éventuels de ce nouveau processus, et de mettre en place des moyens de prévention de ces défaillances susceptibles d'apparaître.

Le périmètre de la cartographie a englobé toutes les étapes du circuit des NPS, de leur prescription jusqu'à la traçabilité de leur administration dans les services de soins.

1.2 Quelle doit être la composition du groupe de travail ?

Un groupe de travail pluridisciplinaire doit être constitué afin de mener à bien cette analyse de risque. En effet, il est recommandé, dans l'idéal, la présence d'au moins 1 représentant de chaque corps de métier impliqué dans le processus, c'est-à-dire un pharmacien, un interne de pharmacie, un médecin, un professionnel paramédical, un préparateur et un cadre de santé.

1.3 Comment planifier les réunions de groupe et en quoi consistent-elles ?

L'analyse de risque requiert la planification de plusieurs réunions multidisciplinaires. Une première réunion d'information concerne l'explication du déroulement de l'analyse, puis, dans un second temps, la grille AMDEC est concrétisée et sert de support de discussion du groupe.

En effet, les grandes étapes du circuit sont répertoriées et divisées en plusieurs sous-étapes afin de recenser le plus de dangers envisageables, sécurisant ainsi le processus au maximum en amont de l'apparition de ces modes de défaillances. (42,43).

Les effets des dysfonctionnements éventuels sont aussi discutés et reportés sur la cartographie. La cotation des risques se fonde en partie sur ces effets. Effectivement, plus ces derniers sont considérés importants et à risque, plus la criticité du mode de défaillance sera élevée.

Par la suite, une analyse des causes doit être menée en suivant la méthode des 5 M afin d'investiguer les causes de ces modes de défaillances :

M : Matériel

M : Méthode

M : Milieu

M : Main-d'oeuvre

M : Matière première

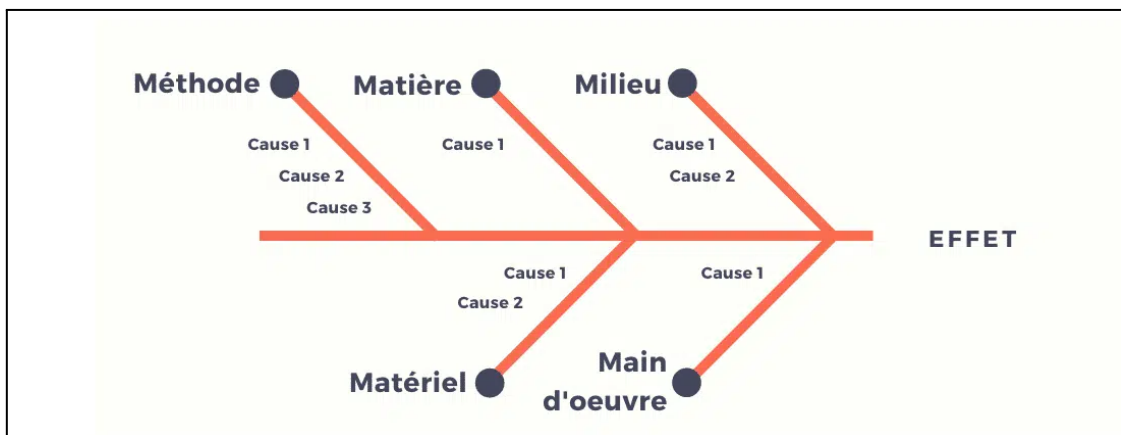


Figure 27 : Diagramme d'Ishikawa - Méthode des 5 M

Dans la continuité des prochaines réunions, la criticité est déterminée pour chaque mode de défaillance, nous verrons par la suite de quelle manière. Enfin, une dernière réunion a lieu, au cours de laquelle il est discuté des actions préventives et/ou correctives à mettre en place pour les modes de défaillances les plus critiques et/ou les moins maîtrisés.

1.4 Comment déterminer la criticité d'un dysfonctionnement ?

Lors de cette analyse de risque, tous les modes de défaillances potentiels du processus sont recensés et cotés selon leur fréquence (F), aussi appelée vraisemblance, leur gravité (G) et la non-déteçtabilité (ND). Ces paramètres sont cotés de 1 à 5, 1 étant le niveau le plus faible et 5, le score le plus important. Ces trois scores sont par la suite multipliés et on obtient l'indice de criticité (IC) :

$$\text{Indice de criticité} = F \times G \times ND$$

Selon sa valeur, l'indice de criticité va permettre de cibler les situations dangereuses nécessitant l'instauration de plans d'actions préventives afin de pallier leur manifestation (44). La criticité est définie à l'aide d'échelles de cotation qui permettent d'évaluer les 3 paramètres nécessaires.

GRAVITE						
Classe	Score	Impact sur la sécurité des patients (PAT)	Impact sur l'organisation (prise en charge, service, établissement) (ORG)	Impact sur la santé des professionnels (PRO)	Impact sur les biens matériels et environnement (MAT-ENV)	Impact juridique et sur l'image (JUR)
Mineure	1	Aucun impact patient mais risque potentiel	Mission réalisée mais : - Perte de temps dans la réalisation - Indisponibilité de ressources mais avec solution alternative immédiate disponible	Aucun impact sur les professionnels mais risque potentiel	Perte financière faible à nulle (< 100€)	- Pas de réclamation ou réclamation orale sans suite - Bruit de couloir
Significative	2	Patient exposé à des conditions dangereuses : - Sans risque immédiat - Préjudice léger (détresse émotionnelle, anxiété, inconfort physique, douleur...)	Mission réalisée mais : - Mise en place d'une solution dégradée - Avec retard < 2h	Impact mais sans arrêt de travail	Perte financière modérée (entre 100 et 1000€)	Réclamation écrite non indemnitaire
Majeure	3	- Patient atteint avec nécessité d'un traitement supplémentaire (médicaments, biologie, radiologie, prolongation SSPI) - Dommage temporaire (bris dentaire, hématome, fracture, compression nerveuse...) - Hospitalisation en soins continus ou en réanimation - Prolongation d'hospitalisation	- Mission partiellement réalisée - Indisponibilité de ressources entraînant un retard important entre 2 et 24 heures	Impact avec arrêt de travail ≤ 8 jours	Perte financière majeure (entre 1000 et 10 000€)	- Réclamation indemnitaire sans saisine des juridictions ou de la Commission de Conciliation et d'indemnisation - Plainte patient adressée aux autorités extérieures (ARS, mairie, préfecture, ministère, présidence de la République...)
Critique	4	Patient atteint : - Intervention ou ré-intervention non programmée - Préjudice avec retentissement sur la vie quotidienne - Mise en jeu du pronostic vital	- Mission non réalisée - Indisponibilité de ressources entraînant un retard important (> 24 heures)	- Impact avec arrêt de travail > 8 jours - Incapacité partielle permanente - Maladie professionnelle	Perte financière critique (entre 10 000 et 100 000€)	Responsabilité civile du CHU engagée avec saisine du Tribunal administratif et/ou de la Commission de la Conciliation et d'indemnisation
Catastrophique	5	- Morbidité majeure avec perte permanente - Décès inattendu	Arrêt d'activité d'un service, d'un bloc...	- Mise en jeu du pronostic vital - Décès	Perte financière > 100 000€	Risque pénal (CHU et/ou professionnels) : rupture du secret professionnel, faute caractérisée, non-assistance, homicide, blessure involontaire

Figure 28 : Échelle de cotation de la gravité utilisée dans la méthode AMDEC

FREQUENCE		
Classe	Score	
Extrêmement improbable	1	1 fois tous les 5 ans
Très peu probable	2	1 fois par an
Peu probable	3	1 fois par mois
Probable	4	1 fois par semaine
Très probable à certain	5	1 fois par jour

Figure 29 : Échelle de cotation de la fréquence utilisée dans la méthode AMDEC

DETECTABILITE			
Classe	Score	Description	Probabilité de détection du mode de défaillance
Certaine	1	Le système détecte toujours l'erreur	10/10
Elevée	2	Probabilité de détection élevée avant de produire l'effet	7 à 9/10
Modérée	3	Probabilité de détection modérée avant de produire l'effet	4 à 6/10
Basse	4	Probabilité de détection basse avant de produire l'effet	1 à 3/10
Inexistante	5	Détection impossible dans le système	0/10

Figure 30 : Échelle de cotation de la non-défectabilité utilisée dans la méthode AMDEC

2. Analyse de risque du circuit de mise à disposition des NPS au CHU de Bordeaux

2.1 Construction de la grille AMDEC

Notre grille AMDEC a été élaborée lors d'une réunion pluridisciplinaire composée de 3 pharmaciens et de l'interne en pharmacie. Par manque de temps, la cadre de santé, les PPH et les représentants de l'équipe médicale n'ont pu participer à cette réunion, seuls les pharmaciens du service se sont concertés.

Dans notre tableau de cartographie des risques, figurent les différentes phases du circuit, les étapes, les sous-étapes, les modes de défaillance, leurs effets, leurs causes, leur nature, leur gravité, leur fréquence, leur non-défectabilité et leur indice de criticité.

Nous avons recensé 10 phases comprenant 23 étapes et 66 sous-étapes du circuit de mise à disposition de poches de NPS. Pour chacune de ses sous-étapes, nous avons déterminé les modes de défaillances potentiels, de même que leurs effets.

La cartographie des risques du circuit des NPS est disponible en annexe 4.

2.1.1 Répartition du circuit en plusieurs phases

La segmentation de ce circuit a donc permis d'obtenir 10 grandes phases qui sont détaillées ci-dessous :

1. Production
2. Contrôles
3. Stockage en PUI
4. Dispensation
5. Transport - réception dans les services de soins
6. Stockage dans les services de soins
7. Dotation
8. Prescription
9. Validation pharmaceutique
10. Administration

Les phases du processus ainsi que le nombre d'étapes, de sous-étapes et de modes de défaillances associés sont présentés dans le tableau XVIII ci-dessous :

Tableau XVIII : Nombre de phases, d'étapes, de sous-étapes et de modes de défaillance répertoriés dans la cartographie des risques

Phases du circuit	Nombre d'étapes	Nombre de Sous-étapes	Nombre de modes de défaillance
Production	4	15	33
Contrôles	7	12	26
Stockage en PUI	3	11	13

Dispensation	1	9	9
Transport - Réception dans les services	2	6	7
Stockage dans les services	1	2	3
Dotation	2	8	9
Prescription	1	1	2
Validation pharmaceutique	1	1	1
Administration	1	1	1
Total	23	66	104

2.1.2 Classification des effets des modes de défaillances

Les effets des défaillances ont été déterminés et sont au nombre de 55. Parmi eux, six sont retrouvés plus fréquemment et représentent 53% de la totalité des effets. Il s'agit de "Contamination de la préparation" (16%) "Augmentation potentielle de la contamination de la préparation lors du branchement pour l'administration" (7%), "Administration potentielle d'une poche inadaptée aux besoins du patient" (7%), "Erreur de composition de la préparation" (9%), "Perte de traçabilité des préparations" (7%) et enfin "Préparation exposée à une potentielle excursion de température" (7%). Ces effets sont présentés dans le tableau ci-dessous:

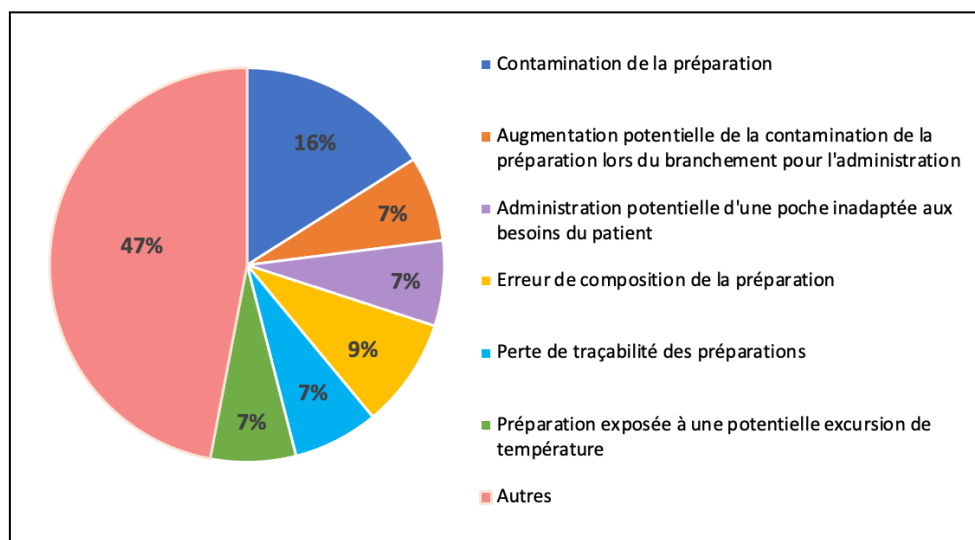


Figure 31 : Attribution des principaux effets des modes de défaillances du circuit de mise à disposition des NPS

Ces effets seront potentiellement révisés et adaptés à l'évolution des étapes du circuit lorsque nous ré-évaluerons et terminerons la cartographie des risques lors de futures réunions pluridisciplinaires.

2.1.3 Classification des causes des modes de défaillances et de leur nature

La détermination des causes et de leur nature n'a pas pu être réalisée pour le moment, cela sera effectué ultérieurement et répertorié dans la cartographie, simultanément à la cotation de la criticité des modes de défaillance, comme nous le verrons ci-dessous.

L'analyse des causes permettra de mettre en lumière les points importants sur lesquels nous devons axer nos actions de minimisation des risques.

2.2 Cotation des risques par détermination de l'indice de criticité

Par manque de visualisation de l'aménagement des futurs locaux (aucun plan des locaux n'est disponible actuellement) et par le délai important de mise à disposition des outils informatiques comme BP'Prep, l'évaluation de la criticité des modes de défaillances, ainsi que l'élaboration du plan de minimisation des risques et de leurs causes, seront réalisées ultérieurement et seront intégrées dans mon futur projet de mémoire en tant que Docteur Junior.

Nous déterminerons l'indice de criticité de chaque mode de défaillance en respectant la méthodologie décrite précédemment dans le document. Nous discuterons des mesures préventives à mettre en place afin de limiter ces modes de défaillances.

2.3 Elaboration du plan de minimisation des risques dans l'intention de limiter l'apparition des défaillances

Lorsqu'une criticité aura été attribuée à chaque risque du circuit, des actions préventives devront être définies, et particulièrement concernant les criticités les plus élevées. Pour cela, des seuils de criticité seront définis en concertation pluridisciplinaire, nécessitant par la suite des actions différentes allant de la rédaction de documents qualifiés à des actions de sensibilisation, d'information ou de formation.

En effet, des documents qualifiés, comme des instructions, des protocoles et des procédures seront rédigés dans l'intention de guider le personnel à accomplir les étapes du circuit et de ce fait, à sécuriser le processus. Par la suite, ces documents seront validés par le responsable assurance qualité de la PUI puis archivés dans le logiciel de collaboration SharePoint afin de permettre un libre accès à tout le personnel.

Une ou plusieurs procédures, selon la complexité du processus, seront élaborées pour chaque étape et sous-étapes du circuit. Certains de ces documents seront notamment des listes de vérifications afin de limiter les oublis comme par exemple, celui d'effectuer le contrôle gravimétrique de la poche, ou encore de tracer le suivi de température dès la réception des poches dans les services.

Voici dans le tableau XIX, des exemples de documents qualifiés pour chacune des grandes phases du circuit. Certains existent déjà dans le cadre de la production des NPI et pourront

donc être utilisés. En revanche, d'autres devront être soit transposés et adaptés ou entièrement élaborés pour contribuer à la sécurisation de la production des NPS.

Tableau XIX : Proposition de plans d'action par phase du circuit de mise à disposition des NPS

Phases du circuit	Documents qualités associés
Production	- Liste de vérification des paramètres à de la ZAC à contrôler avant le lancement de la production - Instruction sur la mise en place et calibration journalière de l'automate Exactamix - Instruction sur le fonctionnement de l'automate - Instruction sur l'entrée du matériel nécessaire à la fabrication des poches de NPS - Instruction sur les produits utilisés pour la préparation des NPS - Liste de vérifications comportant toutes les informations à inclure dans le dossier de lot
Contrôles	- Instruction contenant tous les contrôles libératoires des NPS à réaliser - Instruction sur l'échantillonnage des NPS et la gestion de l'échantillonnage - Document d'enregistrement de la traçabilité de tous les contrôles (check-list) - Instruction sur le contrôle de stérilité des NPS
Stockage en PUI	- Instruction concernant les modalités de stockage des NPS avant/après quarantaine
Dispensation	- Document d'enregistrement sur le suivi de température du transport des NPS - Instruction sur le nettoyage des contenants des NP - Instruction sur la désinfection chirurgicale des mains, panneaux de signalisation, empreinte des mains sur gélose - Instruction sur la préparation des envois des poches de NPS
Transport - Réception dans les services	- Instruction sur les modalités de transport des NPS - Document d'enregistrement de traçabilité des numéros d'ordonnancier de chaque poches dispensées - Liste de vérifications à effectuer dès réception des poches de NPS

Stockage dans les services	- Instruction concernant les modalités de stockage des NPS
Dotation	- Instruction sur les contrôles de dotation dans les services de soins - Instruction sur la gestion des dotations de NPS (pendant et en dehors des heures ouvrables)
Prescription	- Documents supports de formation à adapter à l'outil qui sera utilisé (non défini avec certitude à ce jour)
Validation pharmaceutique	- Documents supports de formation à adapter à l'outil qui sera utilisé (non défini avec certitude à ce jour)
Administration	- Documents supports de formation à adapter à l'outil qui sera utilisé (non défini avec certitude à ce jour)

Par ailleurs, pour chaque phase de ce processus, des sessions de formation de l'équipe des préparateurs de l'UPS ainsi que du personnel soignant seront également réalisées, en gardant continuellement pour objectif d'homogénéiser les pratiques et de sécuriser le circuit. Pour cela, des documents supports de formation seront diffusés, ainsi qu'une attestation de lecture à signer et à tracer.

De même, afin de veiller au bon déroulement du circuit de dispensation des NPS, et plus particulièrement en dehors des heures ouvrables, des formations aux internes de garde ainsi qu'aux PPH de la distribution seront effectuées, et la présence de chacun sera tracée.

Discussion

Au cours de ce travail, les étapes du circuit de mise à disposition des NPS ont été discutées et déterminées en concertation avec les pharmaciens de l'UPS, après analyse des référentiels opposables. Nous avons également réalisé un état des lieux national qui a pu nourrir les échanges, notamment en termes de retours d'expérience des centres qui ont déjà pu mettre en place des mélanges standards. Néanmoins, certaines sous-étapes restent à préciser et sont encore en discussion. En outre, pour optimiser la sécurisation de ce circuit, l'analyse des risques *a priori* devra également être finalisée avec l'équipe pluridisciplinaire qui devra intégrer des professionnels médicaux, médico-techniques et paramédicaux pour évaluer les risques et leurs moyens de maîtrise quand les nouveaux locaux et les moyens matériels et humains seront connus avec plus de certitude.

1.1 Discussion dans le choix de la composition de nos formules standards

Nous proposons donc de mettre à disposition 4 mélanges standards aux unités de néonatalogie. Ces formules ont été validées il y a plusieurs années et c'est avec celles-ci que nous avons conduit les études de stabilité microbiologique et physico-chimique. Nous avons ainsi souhaité rencontrer les pédiatres pour savoir s'ils souhaitaient corriger ou non les formules des mélanges standards de nutrition parentérale. Lors de cet entretien concernant la réévaluation de ces formules, les pédiatres ont souhaité réfléchir à leur modification, et plus précisément à un apport plus conséquent en phosphore, donc à l'ajustement du rapport phospho-calcique.

Toutefois, la modification de ces électrolytes pourrait engendrer la nécessité de conduire de nouvelles études de stabilité physico-chimique. En effet, comme vu précédemment, ces deux électrolytes sont les plus à risque d'instabilité, caractérisé par l'apparition de précipités. De même, les apports en vitamines D seront potentiellement réévalués à la hausse car d'après une étude interne au service de néonatalogie, les apports actuels dans les mélanges de NP ne semblent pas suffire à prévenir des carences en vitamines (32).

Il conviendra également de valider la DLU de nos formules si celles-ci sont modifiées. Nous avons précédemment proposé une DLU à 28 jours (3). Nous verrons par la suite s'il est nécessaire de conduire de nouvelles études de stabilité et si nous devons de ce fait, proposer une autre DLU. Le score cationique ne devrait cependant pas être modifié car les modifications concernent l'apport en phosphore mais ne concernent pas les concentrations en cations mono et divalents. Ainsi, la stabilité de l'émulsion lipidique ne sera pas affectée. De plus, l'utilisation de phosphore organique limite le risque d'apparition de précipités phospho-calciques.

De même, les sources de sodium et de phosphore pourront faire l'objet de potentielles adaptations qui seront rendues possibles dès l'acquisition des outils informatiques adéquats. En effet, après discussion avec les pédiatres du service, l'utilisation de lactate de sodium semble préférable en vue de limiter l'apparition d'acidose hyperchlorémique qui peut se

manifester suite un apport inadapté en chlore présent dans une solution de chlorure de sodium. Cependant, des études de reproductibilité et de répétabilité au niveau du spectromètre d'émission atomique devront être menées avant d'introduire ce nouveau composant au montage de production des NP (33).

Par ailleurs, afin d'optimiser les apports des MNP à la carte, nous réfléchissons à l'opportunité d'ajouter également le lactate de sodium pour produire les NPI, notamment celles destinées aux grands et extrêmes prématurés, qui nécessitent les apports sodiques les plus importants et sont donc les plus à risques d'acidose hyperchlorémique. L'utilisation potentielle de lactate de sodium pour la production des NPI et des NPS permettrait de n'avoir qu'une seule configuration de l'automate, limitant les risques d'erreurs lors du montage, et donc lors de la préparation.

L'utilisation de phosphate monopotassique additionnée au Phocytan sera à confirmer dès lors que le logiciel BP'Prep/Péan sera disponible, afin de calculer la balance entre les apports des 2 solutions. Ce sel de phosphate inorganique est par définition plus instable que le Phocytan, en revanche, il ne présente pas l'inconvénient d'apporter une quantité de sodium double par rapport au phosphore dans la NP. Néanmoins, ces mélanges présenteraient un risque significatif de stabilité réduite, il faudrait donc nécessairement conduire de nouvelles études de stabilité physico-chimique avant de valider l'utilisation de ce nouveau sel inorganique.

1.2 Etapes du circuit de mise à disposition des NPS à préciser

1.2.1 Ce qu'il reste à définir concernant l'étape de production

Il nous reste à mener une étude du dimensionnement de la production afin d'établir le nombre de poches par formule standard à produire. Une première étude de dimensionnement a été initiée en 2017 (45), cependant elle ne concernait que les formules binaires, et elle est donc à réévaluée et à poursuivre. Effectivement, depuis 2017, les recommandations ont évolué, influençant les pratiques de prescription. De même, les formules élaborées à cette date seront possiblement amenées à évoluer. La quantité de formules de NPS à produire dépend du nombre de patients éligibles, or le nombre de patients a augmenté depuis 2017, d'où la nécessité de réviser la taille des lots.

Nous attendons le retour des pédiatres en ce qui concerne le stock de NPS nécessaire pour chaque formule afin de couvrir les besoins des patients en dehors des heures d'ouverture de l'UPS.

Nous devons également réfléchir à un calendrier de production de ces formules. Nous n'avons pas défini actuellement comment répartir la production. Cela sera fonction de la taille des lots, de la date de péremption et du nombre de patients ciblés par l'administration de ces formules standards. Nous définirons la fréquence de production tout en essayant de maintenir la préparation de ces lots, la plus régulière possible, sans engendrer non plus une surproduction qui entraînerait un risque accru de péremption des poches avant l'utilisation. Plus le nombre de poches périmées avant utilisation est important, plus le risque d'erreur au niveau de l'étape de dispensation à la pharmacie et de l'étape d'administration dans les services de soins est élevé. L'administration d'une poche périmée est une des causes de non-conformité étant d'ailleurs survenue dans un des centres producteurs de NPS.

Concernant le conditionnement primaire de nos poches de NPS, nous avons discuté de l'acquisition potentielle de poches multicouches opaques teintées dans la masse, à condition que celles-ci nous permettent de contrôler l'aspect visuel de la NP. L'utilisation d'un tel conditionnement permettrait en effet aux IDE de ne pas devoir ajouter un sur-emballage opaque lors de l'administration, ce qui constitue une étape sensible à risque d'oubli. Nous mènerons également une étude d'impact de coûts, entre la poche incolore et le dispositif de protection de la lumière, versus une poche teintée dans la masse.

A la lumière des référentiels, les modèles d'étiquettes pourraient être révisés. Cela sera effectué plus précisément, dès le déploiement du logiciel BP'Prep en fonction des modèles d'étiquettes disponibles en lien avec ce logiciel.

De même, le dossier de lot de production sera disponible sur ce logiciel. Dans l'attente de disposer de cet outil, nous avons élaboré un document papier qui regroupe toutes les informations de production des NPS en série. Nous réfléchissons donc à la transposition de ce document au format papier vers un format informatisé. L'informatisation est en effet un moyen de sécurisation du circuit, y compris concernant le dossier de lot, car elle permettra de tracer toutes les étapes de validation qui conduiront à la libération du lot. Contrairement à un dossier papier qui ne permet pas d'alerter en cas d'étape oubliée, la check-list informatique rend impossible la validation finale si une ou plusieurs étapes préliminaires sont manquantes.

1.2.2 Ressources humaines, financières et architecturales

L'aménagement des futurs locaux de l'UPS n'est pas encore complètement défini puisqu'aucun plan n'est déterminé actuellement concernant la future zone de production des NP. La localisation est le seul paramètre qui est par contre acté. La nouvelle URC sera ainsi située au sein des locaux de la PUI.

Un projet structurant accompagné de ressources humaines, techniques et matérielles concernant la production de sérums autologues a été validé et sera déployé dans les tous prochains mois. Ainsi, une seule activité de production sera réalisée dans chacune des ZAC, ce qui est une exigence des BPP publiées en 2023 (28) et une condition *sine qua non* à la mise en œuvre des NPS.

1.2.3 Modalités de stockage et transport

Les capacités de stockage et notamment la zone de quarantaine sont prises en compte dans les travaux et font partie du cahier des charges des nouveaux locaux, ainsi que leurs contraintes techniques associées. Les modalités de stockage seront donc affinées en fonction des plans définitifs de la nouvelle URC.

Les qualités techniques requises et les prérequis pour assurer un transport des NPS sécurisé ont été listées. Nous sommes pour l'instant dans l'attente de connaître avec précision les capacités des moyens techniques et informatiques qui nous seront octroyés.

Les capacités frigorifiques seront monitorées par un logiciel de suivi de température qui sera prochainement disponible à la PUI, ce qui est un autre point bloquant à l'heure actuelle mais qui sera alors levé.

1.2.4 Contrôles libérateurs

A propos des contrôles physico-chimiques et microbiologiques des NPS, 3 sous-étapes du circuit sont encore à préciser :

- Nous envisageons d'ajouter le contrôle du mirage des poches de NPS à la liste des contrôles à effectuer. De ce fait, dès la production, nous serions en capacité d'observer d'éventuels phénomènes d'incompatibilités à l'intérieur de la poche, tels que l'apparition de précipités phospho-calciques ou la déstabilisation de l'émulsion lipidique.
- Nous réfléchissons à internaliser les contrôles microbiologiques à l'aide d'un automate de microbiologie rapide que nous allons acquérir dans le cadre du projet structurant abordé plus haut. Cela faciliterait le suivi des résultats des contrôles de stérilité et le risque d'oubli de réalisation ou de perte des échantillons destinés à ces contrôles serait ainsi limité, notamment par la réduction des transports et des intervenants dans la chaîne de traitement de ces échantillons.
- Nous nous sommes questionnés sur la manière de procéder au contrôle de stérilité. Deux options ont été envisagées : regrouper les échantillons issus de chaque poche produite en un seul et même échantillon qui sera utilisé pour le contrôle de stérilité, ou bien prélever les échantillons sur des poches sacrificielles dont le nombre est fixé par la Pharmacopée (40). La réalisation de ces poches sacrificielles est échelonnée tout au long de la production de la série de MNP pour être représentative de la qualité microbiologique du montage au cours de l'ensemble de la production.

1.3 Analyse des risques à finaliser

Les causes des risques, leur nature et la cotation des modes de défaillances n'ont pu être répertoriées dans la cartographie. Il conviendra de finaliser cette dernière avant la mise en place effective de ce circuit de mise à disposition de NPS. De même, les étapes et sous-étapes du circuit devront être affinées et des modifications pourront éventuellement être effectuées dès que nous disposerons de plus d'informations concernant les ressources en termes de RH, les possibilités effectives des outils informatiques et de précisions sur l'agencement spatial des locaux.

Par ailleurs, les plans d'actions préventives de maîtrise des risques ont commencé à être abordés et des pistes sont proposées mais celles-ci devront être présentées et validées par l'équipe multidisciplinaire en réunion plénière. Comme vu précédemment, des documents qualitatifs tels que des procédures et des instructions devront être rédigés et un plan de formation du personnel pharmaceutique et du personnel infirmier devra également être établi pour sécuriser la gestion du circuit et standardiser les pratiques.

Après l'instauration officielle du circuit, le suivi du déroulement de ce processus dans sa globalité sera effectué par la mise en place de CREX trimestriels. Ces CREX auront pour objectif de sécuriser le circuit par l'analyse des non-conformités, ainsi que de leurs causes de survenue lors de réunions multidisciplinaires dédiées. Cette méthode vient donc compléter l'analyse des risques *a priori* pour optimiser la gestion des risques.

De même, dans une démarche d'amélioration continue, les actions préventives déployées seront évaluées (46). Nous pourrons également réaliser des audits ponctuels, dans les services de soins afin d'évaluer la gestion des NPS par le personnel soignant, ainsi que dans la PUI, dans l'intention d'évaluer les étapes allant de la préparation jusqu'à la traçabilité de l'administration. Ces audits contribueront à confronter les pratiques et à effectuer des rappels et/ou des actions de sensibilisation, afin d'uniformiser les conduites et d'optimiser le circuit de mise à disposition des NPS (33).

Conclusion

La nutrition parentérale est essentielle pour garantir le bon développement staturo-pondéral et neurocognitif des prématurés qui ne peuvent pas, ou pas suffisamment, être alimentés par voie orale et entérale.

C'est pourquoi, dans un premier temps, la production de formules de NP à la carte s'est développée. Cependant, cette activité de production est complexe et à risque, notamment à risque infectieux car les poches de NPI sont dispensées extemporanément sans validation définitive préalable des contrôles de stérilité. Ainsi, pour limiter ces risques, des mélanges industriels ont été développés par l'industrie pharmaceutique. Toutefois, ces derniers ne conviennent pas aux nouveau-nés prématurés qui pèsent moins de 1 kg, voire moins de 1,5 kg. En effet, ces mélanges ne contiennent pas de nutriments quantitativement adaptés à une population aussi spécifique que celle des extrêmes prématurés. Les mélanges standards ont ainsi été réfléchis et interviennent dans la stratégie nutritionnelle en pédiatrie, constituant une option nutritive supplémentaire, se situant entre un mélange à la carte et un mélange industriel, en termes d'adaptation des apports aux besoins très spécifiques de cette population.

En effet, la production de ces formules standards améliore et sécurise la prise en charge des patients en ce qui concerne la diminution des suppléments, souvent requises en "Y" des mélanges industriels. Elle permet aussi d'augmenter la sécurité microbiologique des mélanges, grâce à la libération pharmaceutique qui sera réalisée après la réception des résultats microbiologiques définitifs. Il en est de même pour la stabilité physico-chimique des formules qui a déjà été étudiée préalablement par notre équipe.

L'objectif de ce travail était donc de proposer des modalités de mise à disposition des formules de nutrition parentérale standardisées, en s'appuyant sur l'analyse des référentiels et recommandations opposables ainsi que sur l'analyse d'un état des lieux des pratiques au niveau national. De ce fait, ce circuit a pour but de répondre aux besoins des patients, que ce soit pendant ou en dehors des heures d'ouverture de l'URC. Quatre formules standards ont été étudiées et devraient être ainsi produites et disponibles dans les services de soins de néonatalogie.

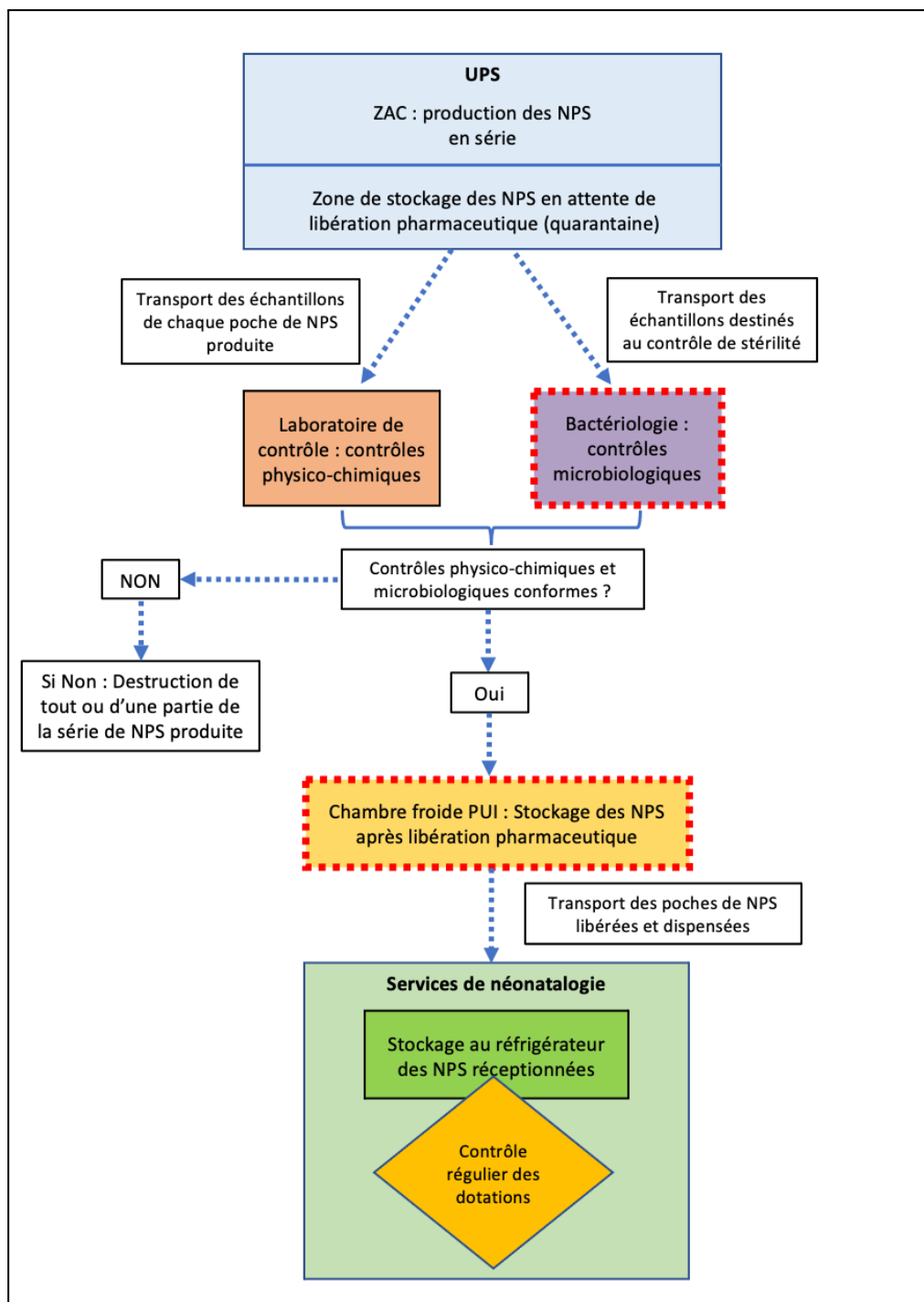
La cartographie des risques sera achevée dans un second temps, l'étude de dimensionnement de la production sera menée et certaines sous-étapes seront à préciser quand les différents freins qui demeurent encore, seront effectivement levés pour permettre une instauration de ce circuit dans des conditions sûres et maîtrisées.

Ce travail était donc un des prérequis indispensables à la mise en œuvre de ce circuit de mise à disposition de NPS dès lors que les ressources techniques, logistiques, humaines, ainsi que les outils informatiques et les locaux seront effectivement disponibles.

Enfin, la proposition de ce circuit permet d'entrer en conformité avec les recommandations en vigueur diffusées par la HAS.

Annexes

Annexe 1 : Schéma du circuit de mise à disposition des NPS au CHU de Bordeaux



Légende :  : Etape du circuit susceptible d'être modifiée avec le nouvel aménagement de l'URC

Le circuit des nutritons parentérales pédiatriques standardisées : De la prescription à l'administration

Bonjour,

Je suis interne dans le service de production de nutritons parentérales (NP) du CHU de Pellegrin à Bordeaux. Je me permets de vous envoyer ce questionnaire dans le cadre de ma thèse portant sur la mise en place d'un circuit de NP pédiatriques standardisées (NPS) et sur l'analyse de risques associée. Ce questionnaire comporte 26 questions à réponses courtes concernant les différentes étapes du circuit des NPS dans votre centre. Il vise à établir un état des lieux synthétique des pratiques au niveau national. Pouvez-vous s'il vous plait prendre quelques minutes pour répondre à ce questionnaire avant le 15 février. Votre participation nous aiderait ainsi beaucoup à organiser ce circuit au CHU à la lumière de votre expérience.

Dans quel centre hospitalier travaillez-vous ?

Votre réponse _____

Combien de poches de NPS préparez-vous annuellement ?

Votre réponse _____

Quel(s) type(s) de formule(s) de NPS préparez-vous (référéncées ou non par la HAS) ?

☐ Premstart 20

☐ Premstart 30

- ☐ Termstart
- ☐ Asphystart
- ☐ Metabstart
- ☐ Premgo
- ☐ Premgo-L
- ☐ Premend
- ☐ Premend-L
- ☐ Premconc
- ☐ Premconc-L
- ☐ Termgo
- ☐ Autre : _____

Comment procédez-vous à la fabrication des NPS ?

- ☐ Fabrication en lot à partir d'une poche mère
- ☐ Fabrication en série
- ☐ Autre : _____

Quels contrôles physico-chimiques effectuez-vous sur les NPS ?

- ☐ Contrôle gravimétrique
- ☐ Osmolarité
- ☐ Osmolalité
- ☐ Autre : _____

Réalisez-vous un contrôle analytique pour chaque poche de NPS ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, quelle technique de contrôle analytique réalisez-vous ?

- ☐ Spectroscopie d'émission atomique type MPAES
- ☐ Spectroscopie d'émission atomique type ICP-Optique
- ☐ Spectroscopie d'absorption atomique de flamme
- ☐ Electrophorèse capillaire
- ☐ Autre : _____

Quels éléments dosez-vous au contrôle analytique ?

- ☐ Sodium
- ☐ Potassium
- ☐ Calcium
- ☐ Magnésium
- ☐ Phosphore
- ☐ Glucose
- ☐ Autre : _____

Quelle méthode de contrôles microbiologiques utilisez-vous ?

- ☐ Méthode de microbiologie rapide (type BACTEC® ou BACT/ALERT®)
- ☐ Méthode d'ensemencement direct
- ☐ Autre : _____

Quelle est la durée de la quarantaine en attente de libération après la fin de production ?

Votre réponse _____

A combien de jours fixez-vous la date de péremption de vos formules standards ?

Votre réponse _____

Quelles sont les modalités de stockage des NPS en quarantaine, en attente de validation des contrôles microbiologiques et physico-chimiques ?

- ☐ Réfrigérateur au sein de la PUI
- ☐ Réfrigérateur au sein de l'unité de préparations stériles
- ☐ Réfrigérateur au sein du laboratoire de contrôle
- ☐ Ambiant au sein de l'unité de préparations stériles
- ☐ Ambiant au sein de la PUI
- ☐ Ambiant au sein du laboratoire de contrôle
- ☐ Autre : _____

Quelles sont les modalités de stockage des NPS hors quarantaine, après validation des contrôles microbiologiques et physico-chimiques ?

- ☐ Réfrigérateur au sein de la PUI
- ☐ Réfrigérateur au sein des services de soins
- ☐ Réfrigérateur au sein de l'unité de préparations stériles
- ☐ Ambiant au sein de la PUI
- ☐ Ambiant au sein des services de soins
- ☐ Ambiant au sein de l'unité de préparations stériles
- ☐ Autre : _____

Quelles sont les modalités de transport des nutriments standardisés ?

Votre réponse _____

La réception des NPS dans les services de soins est-elle tracée ? Si oui, comment ?

Votre réponse _____

Avec quel(s) outil(s) les NPS sont-elles prescrites ? (logiciel, prologiciel, fax...)

Votre réponse _____

L'administration des NPS est -elle tracée dans le dossier du patient ? Si oui, comment ?

Votre réponse _____

Dispensez-vous les formules standards de façon nominative et/ou selon un système de dotation ?

- ☐ Dispensation nominative
- ☐ Dotation globale
- ☐ Dispensation nominative + dotation globale
- ☐ Autre : _____

Le circuit de dispensation des NPS est-il différent en dehors des heures ouvrables ? Si oui, comment procédez-vous ?

Votre réponse _____

Si la dispensation est nominative, comment tracez-vous la dispensation au patient (traçabilité papier, informatique...) ?

Votre réponse _____

Comment effectuez-vous le contrôle des dotations (quantité, stockage, péremption...) dans les services de soins (traçabilité papier, informatique...) ?

Votre réponse _____

Qui effectue ce contrôle des dotations dans les services de soins ?

☐ PPH

☐ Interne en Pharmacie

☐ IDE/PDE

☐ Autre : _____

A quelle fréquence effectuez-vous ce contrôle des dotations dans les services de soins ?

Votre réponse _____

Comment renouvelez-vous les dotations (traçabilité nominative...) ? Et à quelle fréquence ?

Votre réponse _____

Avez-vous rencontré des événements indésirables (EI) ou non conformités (NC) associés au circuit des NPS depuis sa mise en place ?

☐ Oui

☐ Non

Si vous avez répondu "oui" à la question précédente, combien d'EI ou NC avez-vous rencontré et à quelle fréquence ?

Votre réponse _____

Annexe 3 : Document de contrôle de lot en cours de production

Contrôles de production des NPS																																								
1. Préparation																																								
Numéro de lot : Date de fabrication : ____/____/____ Nom des manipulateurs : <u>Formule de nutrition parentérale standard :</u> ☐ Formule Standard ☐ Formule Concentrée ☐ Formule Intermédiaire ☐ Formule Croisière <u>Matières premières :</u> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">Matière première</th> <th style="width: 20%;">Lot</th> <th style="width: 40%;">Date d'expiration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Junimin</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cernevit</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Vaminolact</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Gluconate de zinc</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Gluconate de calcium</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>KCL 10%</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Sulfate de Magnésium 10%</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Phocytan 0.33mmol/L</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Smoflipid 20%</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Glucose 30%</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Eau</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Lévocarnil</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> Nombre de poches préparées : Nombre de poches détruites : Cause : _____	Matière première	Lot	Date d'expiration	Junimin			Cernevit			Vaminolact			Gluconate de zinc			Gluconate de calcium			KCL 10%			Sulfate de Magnésium 10%			Phocytan 0.33mmol/L			Smoflipid 20%			Glucose 30%			Eau			Lévocarnil			Etiquette formule standard
Matière première	Lot	Date d'expiration																																						
Junimin																																								
Cernevit																																								
Vaminolact																																								
Gluconate de zinc																																								
Gluconate de calcium																																								
KCL 10%																																								
Sulfate de Magnésium 10%																																								
Phocytan 0.33mmol/L																																								
Smoflipid 20%																																								
Glucose 30%																																								
Eau																																								
Lévocarnil																																								

2. Conditionnement en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)

Conditionnement primaire → Poche stérile multicouche : Oui ☐ Non ☐
Conservation à l'abri de la lumière : Oui ☐ Non ☐
Emballage dans un champ stérile : Oui ☐ Non ☐
Conditionnement secondaire → Suremballage dans un SecureBag : Oui ☐ Non ☐

Nombre de poches conditionnées :

Nombre de poches non conditionnées : Cause : _____

3. Etiquetage

Étiquetage conforme de chaque préparation terminée (étiquettes collées au bon endroit et en concordance avec la formule préparée) : Oui ☐ Non ☐

4. Contrôle visuel

Conformité du contrôle du mirage des poches binaires : Oui ☐ Non ☐

5. Contrôles physico-chimiques et microbiologiques

- Contrôle de l'osmolalité et dosages des électrolytes :

	Dosage Na ⁺ (mmol/L)	Dosage K ⁺ (mmol/L)	Dosage Ca ²⁺ (mmol/L)	Dosage Mg ²⁺ (mmol/L)	Osmolalité (mOsm/L)	Conformité
Poche n°1						Oui ☐ Non ☐
Poche n°2						Oui ☐ Non ☐
Poche n°3						Oui ☐ Non ☐
Poche n°4						Oui ☐ Non ☐
Poche n°5						Oui ☐ Non ☐

Poche n°6						Oui ☐ Non ☐
Poche n°7						Oui ☐ Non ☐
Poche n°8						Oui ☐ Non ☐
Poche n°9						Oui ☐ Non ☐
Poche n°10						Oui ☐ Non ☐
Poche n°11						Oui ☐ Non ☐
Poche n°12						Oui ☐ Non ☐
Poche n°13						Oui ☐ Non ☐
Poche n°14						Oui ☐ Non ☐
Poche n°15						Oui ☐ Non ☐
Poche n°16						Oui ☐ Non ☐
Poche n°17						Oui ☐ Non ☐
Poche n°18						Oui ☐ Non ☐
Poche n°19						Oui ☐ Non ☐
Poche n°20						Oui ☐ Non ☐
Poche n°21						Oui ☐ Non ☐
Poche n°22						Oui ☐ Non ☐
Poche n°23						Oui ☐ Non ☐
Poche n°24						Oui ☐ Non ☐
Poche n°25						Oui ☐ Non ☐
Poche n°26						Oui ☐ Non ☐
Poche n°27						Oui ☐ Non ☐

Poche n°28						Oui ☐ Non ☐
Poche n°29						Oui ☐ Non ☐
Poche n°30						Oui ☐ Non ☐

Justification si non conforme : _____

- Contrôles microbiologiques conformes (*contrôle à effectuer sur 10% de la quantité totale de poches produites dans la série ou au minimum 4*) → Absence de pousse microbiologique :

- Prélèvement n°1 : Oui ☐ Non ☐
- Prélèvement n°2 : Oui ☐ Non ☐
- Prélèvement n°3 : Oui ☐ Non ☐
- Prélèvement n°4 : Oui ☐ Non ☐
- Prélèvement n°5 : Oui ☐ Non ☐
- Prélèvement n°6 : Oui ☐ Non ☐
- Prélèvement n°7 : Oui ☐ Non ☐
- Prélèvement n°8 : Oui ☐ Non ☐
- Prélèvement n°9 : Oui ☐ Non ☐
- Prélèvement n°10: Oui ☐ Non ☐ → Si production d'une série de 100

Nombre de poches non conforme :

Cause : _____

6. Echantillothèque

Les échantillons de chaque préparation terminée « du lot » sont prélevés et conservés au congélateur :

Oui ☐ Non ☐

7. Survenue de non-conformités durant la fabrication et le contrôle

Si oui : quelle(s) mesure(s) corrective(s) mise(s) en place ?

8. Libération pharmaceutique

Libération du lot de nutriments parentéraux standards (nom du pharmacien) :

Nombre de poches libérées :

Nombre de poches détruites :

Cause : _____

Date de libération : ____/____/____

Annexe 4 : Cartographie des risques du circuit des NPS au CHU de Bordeaux

Phases	Etapes	Sous étapes	Mode de défaillance ou risque	Effets possibles	Causes	Nature des causes	G	F	N-D	IC	Dispositif de maîtrise en place
Production	Fabrication	Charger les formules dans l'automate	Mauvaise communication automate/informatique, problème d'interface	Impossibilité de préparation	Problème de l'automate et/ou informatique	MATERIEL					Formation
			Erreur dans le choix de la préparation de la formule	Erreur de préparation	Erreur humaine Rupture de tâches						
			Erreur dans le paramétrage des formules	Erreur de préparation	Erreur humaine Manque de formation Rupture de tâches	HUM					
		Paramétrer l'automate	Erreur dans le paramétrage / problème informatique	Erreur dans la préparation de la formule	Problème de l'automate et/ou informatique	MATERIEL					
		Vérifier que les paramètres de la ZAC (pression, renouvellement d'air...) sont correctes	Préparation d'une poche dans des conditions d'asepsie non maîtrisées	Contamination de la préparation							Bruit de la hotte en fonctionnement Check-list des éléments à contrôler avant le lancement de la production
		Vérifier que la hotte de l'automate est bien mise en fonctionnement et que les caractéristiques aérodynamiques sont correctes	Préparation d'une poche alors que la hotte de l'automate est éteinte	Contamination de la préparation	Rupture de tâches	MILIEU					
					Manque de formation	HUM					
					Absence d'alarme	MATERIEL					
		Réalisation du montage de l'automate	Faute d'asepsie	Contamination de la préparation	Manque de Formation	HUM					Formation MO_PHA_22_1784 Mise en place et calibration journalière de l'automate EM2400
					Rupture de tâches	MILIEU					
			Utilisation de DM périmés	Contamination de la préparation	Manque de formation	HUM					
			Défaut de rampe ou erreur de mise en place	Impossibilité de préparation	Résistance de la rampe	MATERIEL					
			Mauvaise calibration journalière de la balance (à vide puis avec poids de 2kg) et de la pompe	Erreur de préparation	Bug de l'automate						
			Pas de double vérification de l'identité du soluté avant sa mise en place	Erreur de préparation							Formation Double contrôle Séparer eau et glucose pour éviter confusion Rentrer eau au fur et à mesure de la fabrication pour éviter confusion Scanner produits pour valider le montage
			Pas de désinfection du soluté avec a boof avant perçution sous la hotte	Contamination de la préparation							Formation, IN_PHA_17_068 Entrée du matériel nécessaire à la fabrication des poches de NP
			Choisir une tubulure de diamètre non adapté à la nature du soluté	Erreur de préparation							EN-UPS-139 Produits utilisés pour la préparation des NP
			Pas de double vérification du port de branchement (à voix haute)	Erreur de composition de la préparation							Formation MO_PHA_22_1782 Fonctionnement de l'automate de NP Technique de la fiche de fab retournée : fabrication en cours Contrôle post-fab grâce aux alertes intégrées à l'automate
			Pas de vérification du montage (scanner matières premières avec numéro de branchement)	Erreur de composition de la préparation	Oubli	HUM					Formation MO_PHA_22_1782 Fonctionnement de l'automate de NP Double contrôle
					Rupture de tâches	MILIEU					
		Fabrication de la poche de NPS	Absence de purge et de vérification de l'absence de bulle dans chaque tubulure	Erreur de composition de la préparation	Oubli	HUM					Formation MO_PHA_22_1782 Fonctionnement de l'automate de NP Double contrôle
					Rupture de tâches	MILIEU					
			Désorganisation du plan de travail : non respect du flux laminaire, absence de champ stérile	Contamination de la préparation	Manque de Formation	HUM					Formation MO_PHA_22_1782 Fonctionnement de l'automate de NP Double contrôle
			Choix d'une poche de volume non adapté	Débordement, déconnexion d'une partie du montage, perte d'aspsie du montage	Oubli	HUM					
					Rupture de tâches	MILIEU					EN-UPS-139 Produits utilisés pour la préparation des NP
			Mauvaise connexion ou déconnexion de la poche	Contamination de la préparation	Surcharge de travail	MILIEU					Formation MO_PHA_22_1782 Fonctionnement de l'automate de NP Double contrôle
					Manque de Formation	HUM					
					Rapidité d'exécution	HUM					
					Maladresse	HUM					
			Absence de double vérification de la formule, du service, du n° ordonnance, du volume final de la poche	Erreur dans le choix de la formule	Oubli	HUM					Formation MO_PHA_22_1782 Fonctionnement de l'automate de NP
				Erreur de composition de la préparation	Rupture de tâches	MILIEU					
			Absence ou mauvaise homogénéisation de la poche	Contrôles biochimiques inexacts, instabilité entraînant une précipitation	Oubli	HUM					
					Rupture de tâches	MILIEU					
					Manque de Formation	HUM					

	Destruction de poche	Détruire une poche non conforme	Ne pas jeter la bonne poche	Dispensation d'une poche non conforme	Rupture de tâches	MILIEU					Vérification concordance n°poche/n°ordonnancier à détruire
					Pas de vérification du n°ordonnancier	HUM					
		Outil de destruction									

Stockage – PUI	Stockage avant libération	Stocker les poches de NPS dans un réfrigérateur de l'UPS équipé d'une sonde thermique afin de suivre la température	Dysfonctionnement de la sonde ou de l'alarme	Mauvaise conservation de la poche avec risque d'altération qualitative ou quantitative						Formation Instruction concernant les modalités de stockage des NPS avant/après quarantaine
			Dispensation avant la libération pharmaceutique	Mise à disposition d'une poche non libérée et potentiellement non conforme						
		Stocker les poches de NPS à l'abri de la lumière	Stockage à la lumière	Dégradation de certaines vitamines présentes dans le mélange						
		Ne stocker que les poches en attente de libération pharmaceutique dans un même contenant réfrigéré	Mauvais stockage	Non dispensation d'une poche de NPS libérée						
		Respecter la durée de quarantaine avant de dispenser les NPS	Non respect de la durée de quarantaine	Dispensation d'une poche de NPS non libérée et potentiellement non conforme						
	Stockage après libération	Stocker les poches de NPS dans la chambre froide de la PUI (présence de sonde de suivi de température)	Température de stockage non conforme	Mauvaise conservation de la poche avec risque d'altération qualitative ou quantitative						Formation Instruction concernant les modalités de stockage des NPS avant/après quarantaine
			Dysfonctionnement de la sonde ou de l'alarme							
		Stocker les poches de NPS à l'abri de la lumière	Stockage à la lumière	Dégradation de certaines vitamines présentes dans le mélange						
		Ne stocker que les poches libérées pharmaceutiquement dans un même contenant réfrigéré	Mauvais stockage	Dispensation d'une poche de NPS non libérée et potentiellement non conforme						
		Réaliser l'entrée en stock informatique des poches de NPS libérées	Oubli ou erreur d'entrée en stock	Stock de NPS erroné						
	Contrôle des périmés	Effectuer le contrôle des poches de NPS périmées dans la PUI	Mauvais contrôle des périmés	Dispensation d'une poche de NPS potentiellement périmée						Formation
		Détruire une poche périmée	Outil de destruction	Dispensation d'une poche de NPS périmée						
		Mettre à jour le stock informatique après destruction d'une poche	Oubli de mise à jour	Stock de NPS erroné						
Dispensation	Dispensation des poches	Nettoyer la zone de dispensation au détergent/désinfectant (Surfatos)	Pas de nettoyage au détergent/désinfectant	Dégradation des conditions de transport et de stockage	Oubli	HUM				Formation
					Rupture de tâches	MILIEU				
					Manque de matériel	MATERIEL				
					Surcharge de travail	MILIEU				
		Effectuer une friction des mains au SHA avant dispensation	Absence de friction au SHA ou mal réalisé	Dégradation des conditions de transport et de stockage	Oubli	HUM				Formation, IN-HYG-103 Désinfection chirurgicale des mains, panneaux de signalisation, empreinte des mains sur gobelet
					Rupture de tâches	MILIEU				
					Manque de matériel	MATERIEL				
		Nettoyer les contenants de transports avec du détergent/désinfectant	Pas de nettoyage des glacières et des pains de glace avec le détergent/désinfectant	Augmentation potentielle de la contamination de la préparation lors du branchement pour l'administration	Rupture de tâches	MILIEU				Formation, IN_PHA_22_1646 Nettoyage des contenants des NP (frigo, glacières et pains de glace), IN_PHA_17_970 Préparation des envois des poches de NP
					Oubli	HUM				
					Retour tardif des glacières	ORG				
		Si besoin, déposer une plaque eutectique dans le contenant (dépend du dispositif de transport)	Oublier de mettre une plaque eutectique dans le contenant	Mauvaises conditions de transport avec risque d'altération qualitative ou quantitative	Rupture de tâches	MILIEU				Formation, IN_PHA_22_1646 Nettoyage des contenants des NP (frigo, glacières et pains de glace), IN_PHA_17_970 Préparation des envois des poches de NP
					Oubli	HUM				
		Mettre un dispositif de suivi de température dans chaque contenant et traçabilité de la température	Oublier de mettre le dispositif de suivi de température dans chaque contenant	Manque de traçabilité et non détectabilité d'une excursion de température lors du transport	Rupture de tâches	MILIEU				
					Oubli	HUM				Formation, IN_PHA_17_970 Préparation des envois des poches de NP EN-UPS-177 suivi des températures d'envoi des contenants de transport des NPS
		Vérifier la concordance du n° ordonnancier avec le bon de dispensation	Absence de vérification	Perte de traçabilité des préparations	Rupture de tâches	MILIEU				
					Oubli	HUM				
		Vérifier la concordance de la formule de NPS avec la demande/la prescription	Mauvaise concordance NPS/prescription	Administration potentielle d'une poche inadaptée aux besoins du patient						Formation
		Tracer les numéros d'ordonnancier de chaque NPS dispensés et déposer la feuille dans le contenant afin de faire tracer la réception aux IDE	Absence de bon de dispensation	Perte de traçabilité des préparations						
		Disposer une feuille de suivi de température ou un dispositif de type Tempale à faire remplir/contrôler par l'IDE réceptionnant les NPS	Absence de suivi de température	Manque de traçabilité et non détectabilité d'une excursion de température lors du transport						

Transport- Réception dans les services	Acheminement	Transférer les NPS de l'UPS vers la zone de distribution	Absence de transfert	Poches non disponible pour la dispensation						Instruction sur les modalités de transport des NPS
		Acheminer les NPS vers les services dans un contenant réfrigéré équipé d'un suivi de température	Cotenant de transport non adapté	Préparation exposée à une potentielle excursion de température						
			Dysfonctionnement du système de suivi de température		Défaut de matériel	MATERIEL				
		Acheminer les NPS dans un délai compatible avec les capacités techniques du contenant	Délai de dispensation supérieur aux capacités techniques du contenant	Préparation exposée à une potentielle excursion de température						
	Réception dans les services	Réceptionner les contenants et noter la température sur la feuille de suivi ou contrôler le dispositif de suivi de température (Temp'ale)	Absence du suivi de température	Non détectabilité d'une potentielle excursion de température	Oubli	HUM				Formation IDE
		Vérifier la concordance entre la formule et le bon de dispensation	Absence de vérification	Administration potentielle de la mauvaise NP	Oubli	HUM				
		Signer la feuille de traçabilité des NPS et la retourner à l'URC	Feuille de traçabilité non retournée	Perte de traçabilité des préparations	Oubli	HUM				Document d'enregistrement avec les numéros d'ordonnancier de chaque poche dispensées (type planning de pres des NPI)
Stockage- Services	Stockage dans les services de soins	Stockage des poches dispensées dans les services de soins dans un réfrigérateur équipé d'un suivi de température avec report d'alarme	Température de stockage non conforme	Préparation exposée à une potentielle excursion de température						Formation IDE
			Dysfonctionnement de la sonde ou de l'alarme		Défaut de matériel	MATERIEL				
		Stocker les poches de NPS à l'abri de la lumière	Mauvais stockage des poches non protégées de la lumière	Dégradation de certaines vitamines présentes dans le mélange						
Dotation	Contrôle des dotations dans les services	Effectuer le contrôle des dotations dans les services de soins au minimum 3 fois par semaine	Contrôle non ou mal réalisé	Erreur de stockage et rupture potentielle de prise en charge						Formation Instruction sur les contrôles de dotation dans les services de soins
				Stockage/dispensation de NPS périmée						
		Vérifier la péremption de chaque poche	Stockage de poches périmées	Administration d'une poche périmée	Rupture des tâches	MIEU				
		Vérifier la quantité de chaque formule standard présente	Quantité supérieure à la dotation : Surplus de poches non administrées et périmées	Administration d'une poche périmée	Oubli	HUM				
		Vérifier le stockage des poches de NPS dans un réfrigérateur équipé d'un système d'alarme	Dysfonctionnement de l'alarme	Préparation exposée à une potentielle excursion de température	Défaut de matériel	MATERIEL				
			Température de stockage non conforme		Rupture des tâches	MIEU				
		Traçer les contrôles effectués	Pas de traçabilité effectuée	Manque de traçabilité						
	Renouvellement des dotations	Envoyer les NPS en dotation dans les services de soins concernés	Mauvaise formulation dispensée	Administration potentielle d'une poche inadaptée aux besoins du patient	Maladresse	HUM				Formation Instruction sur la gestion des dotations de NPS (avec circuit pendant et en dehors des heures ouvrables)
		Renouveler les poches en fonction du stock de roulement	Ne pas renouveler selon le stock de roulement	Quantité inappropriée de poches de NPS						
		Définir un stock critique par service qui déclenchera un renouvellement de la dotation	Stock critique en inadéquation avec la quantité nécessaire au service	Quantité inappropriée de poches de NPS						
Prescription	Prescription	Consulter la prescription médicale sur un logiciel (Logipren ou PéanBP Prep?)	Erreur dans le choix de la formule	Administration potentielle d'une poche inadaptée aux besoins du patient	Rupture de tâches	MIEU				Formation au logiciel Logipren
			Oubli de prescription	Utilisation de la dotation ou un mélange industriel par défaut	Oubli	HUM				
Validation Pharmaceutique	Vérification	Valider pharmaceutiquement la prescription à l'aide du dossier patient sur Logipren et de DxCare dans le cas d'une dispensation nominative	Erreur dans la validation de la prescription	Administration potentielle d'une poche inadaptée aux besoins du patient						Formation à la validation pharmaceutique
Administration	Traçabilité de l'administration	Traçer informatiquement l'administration dans le dossier médical du patient en notant le n° d'ordonnancier de la NPS (qu'importe le mode de dispensation)	Absence de traçabilité	Perte de traçabilité des préparations						Formation des IDE

Bibliographie

1. Berlanda D. Parenteral Nutrition Overview. 2022. Disponible sur : 10.3390/nu14214480
2. IGAS. Rapport définitif. Évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. Janvier 2015.
3. Dessane Bérangère. Nutritions parentérales pédiatriques standard : étude de stabilité de mélanges binaires et ternaires destinés à la néonatalogie. Université de Bordeaux. 2019
4. Godenne Lou. Evaluation des pratiques de standardisation de la nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée. Marseille; 2017.
5. HAS. Nutrition parentérale en néonatalogie : recommandations pour la pratique clinique - argumentaire scientifique. 2018.
6. Bocquet A. Nouvelles recommandations nutritionnelles pour les enfants prématurés. Le pédiatre n°244. Mai-juin 2011
https://afpa.org/content/uploads/2017/07/244-03-espghan-recommandations_nutritionnelles.pdf
7. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. American journal of clinical nutrition 2013;97(4):816-26.
8. Lapillonne A, Razafimahefa H, Rigourd V, Granier M. La nutrition du prématuré. Arch Pediatr. 2011;18(3):313–23. Available from :
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X10005488>
9. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. Clin Nutr [Internet]. 2018; Available from:
<https://www.clinicalnutritionjournal.com/action/showPdf?pii=S0261-5614%2818%2931164-6>
10. Mesotten D, Joosten K, Van Kempen A, Verbruggen S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. Clin Nutr [Internet]. 2018; Available from:
<https://www.clinicalnutritionjournal.com/action/showPdf?pii=S0261-5614%2818%2931166-X>
11. Haiden N. Parenteral nutrition of preterm and term infants, children and adolescents. Consensus paper based on the guidelines of the ESPGHAN, ESPEN, ESPR and CSPEN. Pédiatrie suisse. 29 avril 2020. Available from :
<https://www.paediatrieschweiz.ch/fr/alimentation-parenterale/>

12. Marinier E., Storme T., Cézard J.-P. Nutrition parentérale du nourrisson. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 2009, 4-002-J-50. Disponible sur : <https://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/154/files/2014/08/Nutrition-parenterale-du-nourrisson.pdf>

13. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, Van Den Akker C, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR Guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. Clin Nutr [Internet]. 2018; (June). Available from : <https://www.clinicalnutritionjournal.com/action/showPdf?pii=S0261-5614%2818%2931165-8>

14. Metsu D, Caspar-Bauguil S, Galinier A. Carences et excès en micronutriments. Nutrition Clinique et Métabolisme. Septembre 2023; 37(3):130-148. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0985056223002376>

15. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Iacobelli S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. Clin Nutr [Internet]. 2018; Available from: <https://www.clinicalnutritionjournal.com/action/showPdf?pii=S0261-5614%2818%2931167-1>

16. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paedia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41 Suppl 2 (November 2005):S1–87. Available from : https://www.rch.org.au/uploadedFiles/Main/Content/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/ESPGHAN%20Guidelines_Paediatric_Parenteral_Nutrition_2005.pdf

17. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V, Franz A, Mimouni F, Braegger C, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. Clin Nutr [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.949>

18. Bronsky J, Campoy C, Braegger C. ESPGHAN/ESPEN/ESPR Guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. Clin Nutr [Internet]. 2018;(june). Available from: <https://www.clinicalnutritionjournal.com/action/showPdf?pii=S0261-5614%2818%2931170-1>

19. Dall'Osto H, Simard M, Delmont N, Mann G, Hermitte M, Cabrit R, Théodore C. Nutrition parentérale : indications, modalités et complications. EMC - Hépatogastro-entérologie. 2005; 2(3): 223-258. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769676305000170>

20. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. Clin Nutr [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.944>
21. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2017 Feb;22(1):2-7. doi: 10.1016/j.siny.2016.08.002
22. CSP. Article L5121-1 du Code de la Santé Publique. Légifrance 2023.
23. Beecroft C, Martin H, Puntis JW. How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized? Clin Nutr 1999;18(2):83-5.
24. Chaumeil JC, Brossard D. Stabilité des émulsions lipidiques utilisées en nutrition parentérale. Nutr Clin Metab. 1993;7(1):55–64.
25. Lombardi J. et Semama D.S. Stabilité physico-chimique des nutriments parentéraux individualisés en néonatalogie. 2018. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2018.01.001>
26. Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. Ther Adv Drug Saf 2016;7(3):102-19.
27. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, « INSTRUCTION N°DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85 du 20 mars 2015 relative à la gestion des risques liée à l'activité de nutrition parentérale en réanimation néonatale, en néonatalogie et en pédiatrie par la mise en place de bonnes pratiques organisationnelles », mars 2015. p. 11.
28. ANSM. Bonnes pratiques de préparation. 2023.
29. ANSM. Avis d'instruction de projet de monographies de la Pharmacopée française, 11^{ème} édition (notes techniques Pro Pharmacopoea). 06/10/2023.
30. Watrobska-Swietlikowska D, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Łuszkiewicz K. Evaluation of physical stability of all in one parenteral admixtures for pediatric home care with high electrolytes concentrations. Nutr Hosp 2014;31:236—43.
31. Boulnois A, Palas B, Doillet H, Jaskowiec C, Poullain S. Choix de mélanges de nutrition parentérale standardisés (NPS) proposés par la Haute Autorité de Santé. 2019. Disponible sur : <https://posters.aphif.fr/files/2019-037-PT.pdf>
32. Renard Claire. Évaluation du taux plasmatique de vitamine D chez les grands et extrêmes prématurés de moins de 30 SA et/ou moins de 1000 grammes selon le protocole du service de réanimation néonatale du CHU de Bordeaux. Université de Bordeaux. 2023
33. Corriol et al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutriments parentéraux - Nutrition Clinique et Métabolisme. 2005 ; 19(1) : 30–55.

34. Chessex P, Harrison A, Khashu M, Lavoie JC. In preterm neonates, is the risk of developing bronchopulmonary dysplasia influenced by the failure to protect total parenteral nutrition from exposure to ambient light? *The Journal of pediatrics* 2007;151(2):213-4.
35. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Pichard C. Assessment of ascorbic acid stability in different multilayered parenteral nutrition bags: critical influence of the bag wall material. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29(2):125-30.
36. CSP. Article R. 5121-146-2 du code de la santé publique. Légifrance. 2013
37. CSP. Article R. 5121-146-3 du code de la santé publique. Légifrance. 2013
38. Monographie 2.9.20. Particulate contamination : visible particles. In: *European Pharmacopoeia* 90. 2008. p. 302.
39. Monographie 5.1.6. Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique. *Pharmacop Eur* 90. 2008;(1):627–38.
40. Monographie 2.6.1. Stérilité. *Pharmacopée européenne* 8.0. 04/2011:20601. Corrigé 7.7.
41. Gratelle Marie-Amélie. Evaluation des Pratiques Professionnelles liées au processus de production des nutriments parentéraux pédiatriques au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux : application de la méthode Analyse des Modes de défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC), thèse d'exercice, Limoges, Université de Limoges. 2016.
42. Agence Régionale de Santé Ile-de-France. Guide méthodologique de l'outil de gestion des risques du circuit de nutrition parentérale. 2018
43. Sophie Vandewoestyne. Pharmacie hospitalière et qualité : parcours d'une démarche ISO 9001 dans une unité de pharmacotechnie. *Sciences pharmaceutiques*. 2018. ffdumas-01906022f. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01906022>
44. Royer Mathilde. Analyse des risques portant sur le circuit de la nutrition parentérale en réanimation néonatale. Amiens. 2018
45. Sangnier M, Teytaud M, Raspaud B, Jourand A, Crauste-Manciet S. Standardisation des nutriments parentéraux pédiatriques (NPP) : de la formulation à la réalisation. 2017.
46. Guerfala L et al. Analyse des risques appliquée au processus de préparation des poches de nutrition parentérale dans un centre hospitalier universitaire de néonatalogie. *ScienceDirect*. 2021.

Serment de Galien

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,
De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom : Dubuc

Prénom : Louise

du Président du jury

Nom : Dupuis

Prénom : Antoine

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Résumé

Mots-clés : nutrition parentérale, circuit, standardisation, néonatalogie

La nutrition parentérale (NP) permet d'apporter artificiellement par voie intraveineuse, les besoins nutritionnels nécessaires quand les voies orale et entérale ne le permettent pas ou pas de manière suffisante. Les mélanges de NPS ont été développés en complément des mélanges de NP industriels et individualisés pour pouvoir disposer de mélanges nutritionnels mieux adaptés aux besoins des prématurés, en comparaison avec les NP industrielles, tout en étant disponibles à toute heure dans les services de soins grâce à leur préparation anticipée.

Ainsi, nous avons réfléchi à la mise en œuvre d'un circuit de mise à disposition de formules de NP standardisées (NPS). Ce travail s'inscrit dans la continuité de travaux effectués en 2018 qui ont conduit à l'élaboration de quatre formules de NPS.

Nous nous sommes fondés sur les recommandations en vigueur et les référentiels opposables existants, pour définir les différentes étapes de ce circuit. Notre analyse a été éclairée par un état des lieux national des pratiques effectué par la diffusion d'un questionnaire aux centres hospitaliers producteurs de NPS. Afin de s'assurer de la qualité et de la sécurité de ce nouveau processus, une analyse de gestion des risques *a priori* à l'aide de la méthode AMDEC a été initiée.

Les étapes et sous-étapes du circuit ont été proposées. Une cartographie des risques a été débutée, recensant les modes de défaillances et leurs effets. Un plan d'action de minimisation des risques a été abordé dans l'intention de sécuriser ce nouveau circuit, tant au niveau du service de soins que de la pharmacie.

Plusieurs étapes du circuit ainsi que la cartographie restent encore à finaliser. En effet, la définition précise des moyens techniques et des ressources humaines affectés à ce projet n'est pas encore connue.

Abstract

Key words : Parenteral nutrition, circuit, standardization, neonatology

Parenteral nutrition (PN) provides intravenous artificial nutrition when oral and enteral nutrition are insufficient or not feasible at all. Standardized PN mixtures have been developed as a complement to industrial and individualized PN mixtures, in order to provide nutritional mixtures that are better adapted to the needs of prematures than industrial PNs, while still being available at all times in care units, as they are prepared in advance.

We have therefore considered the implementation of a circuit for the provision of standard PN (SPN). This work follows on from work carried out in 2018, which led to the development of four SPN formulas.

We have based our work on existing recommendations and enforceable guidelines to define the various steps of this circuit. Our analysis was informed by a national survey of practices carried out by distributing a questionnaire to SPN-producing hospitals. To ensure the quality and safety of this new process, we initiated an *a priori* risk management analysis using the FMECA method.

The steps and substeps of the circuit were proposed. A risk map was drawn up, listing failure modes and their effects. A risk minimization action plan was discussed, with the aim of securing this new circuit for both the care units and the pharmacy. Several steps of the circuit, as well as the mapping, have yet to be finalized. The precise definition of the technical and human resources allocated to this project is not currently known.